

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 045865

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.11

(21) Номер заявки

202293415

(22) Дата подачи заявки

2021.07.15

(51) Int. Cl. A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2020-122864

(32) 2020.07.17

(33) JP

(43) 2023.01.13

(86) PCT/JP2021/026649

(87) WO 2022/014680 2022.01.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ  
КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Йосида Ю, Кита Йоити, Котакэ  
Макото, Соримати Кеинти, Охфуса  
Тосиюки, Мотоки Такафуми, Асаба  
Таро (JP)

(74) Представитель:

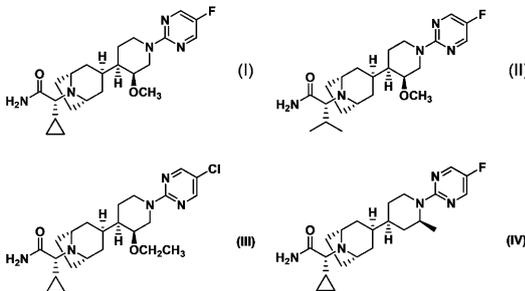
Медведев В.Н. (RU)

(56) JP-B2-4765627

JP-A-2016512536

JP-A-2008517032

(57) Предусмотрены соединения, представленные следующими формулами (I)-(IV), обладающие активирующей орексиновый рецептор 2 типа активностью, или их фармацевтически приемлемые соли:



B1

045865

045865

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к замещенным пиперидиновым соединениям, обладающим активирующей орексиновый рецептор 2 типа активностью, и к их фармацевтически приемлемым солям, а также к медицинскому применению. Кроме того, настоящее изобретение относится к лекарственным средствам, содержащим соединения в качестве активных ингредиентов.

### Уровень техники

Орексин-А (ОХ-А) и орексин-В (ОХ-В), два типа внутримозговых нейропептидов, специфически продуцируемых специфическими нейронами, локализованными в наружном поле гипоталамуса головного мозга, были обнаружены как эндогенные лиганды рецепторов орексина (PTL 1-4), которые являются сопряженными с G белком рецепторами и присутствуют в основном в головном мозге (см. PTL 5 и NPL 1). Известны два подтипа рецепторов орексина: рецепторы ОХ<sub>1</sub> 1 подтипа (ОХ1R) и рецепторы ОХ<sub>2</sub> 2 подтипа (ОХ2R). Было установлено, что орексины способствуют развитию пищевого поведения у крыс (NPL 1).

Сообщалось, что мутация гена ОХ2R является одной из причин нарколепсии у собак (NPL 2), а у мышей с нокаутом орексина наблюдаются подобные нарколепсии симптомы, очень похожие на нарколепсию у человека или собаки (NPL 3). Исследования с применением трансгенных мышей с модифицированными нейронами орексина и дважды трансгенных мышей, полученных путем скрещивания этих мышей с трансгенными мышами, сверхэкспрессирующими орексин, показали, что подобные нарколепсии симптомы, проявляющиеся при модификации нейронов орексина, устраняются при постоянной экспрессии орексина (NPL 4). Подобным образом было установлено, что интрацеребровентрикулярное введение ОХ-А трансгенным мышам с модифицированными орексиновыми нейронами подавляет подобное катаплексии (аффективной катаплексии) тормозное действие, и улучшает симптомы нарколепсии, например, повышая alertность (NPL 4). Исследования на мышах с нокаутом ОХ2R также предполагают, что ОХ2R важен для поддержания alertности (NPL 5). Также было высказано предположение, что повреждение орексиновых нервов является причиной дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона (NPL 6). Кроме того, было высказано предположение, что уровни концентрации ОХ-А в плазме у пациентов с синдромом апноэ во сне низкие (NPL 7). Исходя из этого, было высказано предположение, что агонисты ОХ2R могут служить в качестве средств лечения нарколепсии или терапевтических средств для лечения других нарушений сна, при которых наблюдается гиперсомния (NPL 8).

Поэтому считается, что соединения с активирующей ОХ2R активностью могут быть применены в качестве терапевтических средств для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, состояний нарушенного сознания, таких как кома, синдрома нарколепсии, сопровождающегося подобными нарколепсии симптомами, и синдрома гиперсомнии, сопровождающегося дневной гиперсомнией (например, болезнь Паркинсона, синдром Гийена-Барре и синдром Кляйне-Левина).

ТАК-925, представляющее собой соединение с активирующей ОХ2R активностью, вошло в фазу I испытаний (внутривенная инфузия) на здоровых людях и пациентах с нарколепсией.

### Список цитируемой литературы

#### Патентные литературные источники

- PTL 1. Публикация международной патентной заявки № WO 1996/34877.  
 PTL 2. Не прошедшая экспертизу публикация заявки на патент Японии HEI № 10-327888.  
 PTL 3. Не прошедшая экспертизу публикация заявки на патент Японии HEI № 10-327889.  
 PTL 4. Не прошедшая экспертизу публикация заявки на патент Японии HEI № 11-178588.  
 PTL 5. Не прошедшая экспертизу публикация заявки на патент Японии HEI № 10-229887.

#### Непатентные литературные источники

- NPL 1. Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585.  
 NPL 2. Lin L. et al., Cell, 1999, 98, 365-376.  
 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.  
 NPL 8. Mieda M. et al., CNS Drugs, 2013, 27, 83-90.

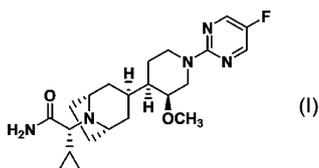
### Краткое описание

Целью настоящего изобретения является обеспечение пиперидиновых соединений, обладающих активирующей орексиновый рецептор 2 типа активностью, и их фармацевтически приемлемых солей, а также фармацевтических композиций, содержащих их.

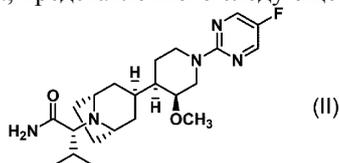
В частности, настоящее изобретение относится к следующим вариантам осуществления.

В первом варианте осуществления представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

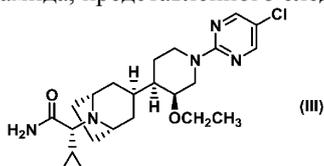
(2R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленного следующей формулой (I):



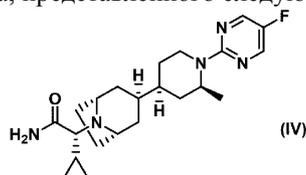
(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилбутанамида, представленного следующей формулой (I):



(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида, представленного следующей формулой (II):

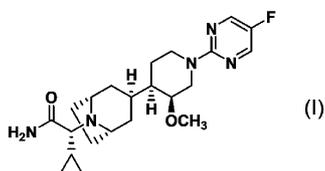


(R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленного следующей формулой (IV):



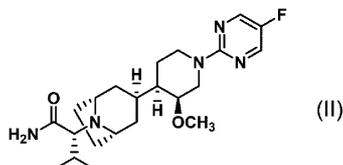
или его фармацевтически приемлемая соль.

Во втором варианте осуществления представлен (2R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленный следующей формулой (I):



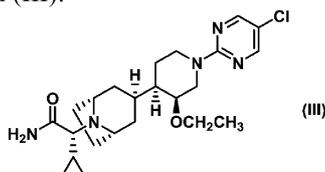
или его фармацевтически приемлемая соль.

В третьем варианте осуществления представлен (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилбутанамид, представленный следующей формулой (II):



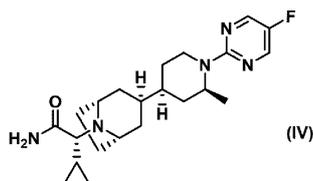
или его фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом варианте осуществления представлен (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида, представленный следующей формулой (III):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В пятом варианте осуществления представлен (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленный следующей формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В шестом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов 1-5 выше.

В седьмом варианте осуществления представлен агонист орексинового рецептора 2 типа, предусматривающий соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов 1-5 выше.

В восьмом варианте осуществления представлено терапевтическое средство для лечения нарколепсии, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов 1-5 выше.

В девятом варианте осуществления представлен способ лечения нарколепсии, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше.

В десятом варианте осуществления представлен способ активации орексинового рецептора 2 типа, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше.

В одиннадцатом варианте осуществления представлен способ лечения нарколепсии, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше.

В двенадцатом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения нарколепсии.

В тринадцатом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для лечения нарколепсии.

В четырнадцатом варианте осуществления представлено терапевтическое средство для лечения катаплексии, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов 1-5 выше.

В пятнадцатом варианте осуществления представлен способ лечения катаплексии, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше.

В шестнадцатом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для лечения катаплексии.

В семнадцатом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения катаплексии.

В восемнадцатом варианте осуществления представлено терапевтическое средство для лечения синдрома гиперсомнии, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов 1-5 выше.

В девятнадцатом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома гиперсомнии, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше.

В двадцатом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для в лечения синдрома гиперсомнии.

В двадцать первом варианте осуществления представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов 1-5 выше для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения синдрома гиперсомнии.

Замещенные пиперидиновые соединения, представленные формулами (I), (II), (III) и (IV) (далее называемые соединения (I), (II), (III) и (IV)), или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению обладают активирующей орексиновый рецептор 2 типа активностью, как показывают данные об активности в примерах фармакологических тестов, описанных ниже. Соединения (I), (II), (III) и (IV) по настоящему изобретению обладают активирующей орексиновый рецептор 2 типа активностью и могут быть применены в качестве терапевтических средств для лечения нарколепсии.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена диаграмма ORTEP, демонстрирующая результаты кристаллографического анализа с помощью рентгеновских лучей, соединения, полученного в примере 1.

На фиг. 2 представлена диаграмма ORTEP, демонстрирующая результаты кристаллографического анализа с помощью рентгеновских лучей, соединения, полученного в примере 3 (димера, содержащего

две добавленные молекулы ацетонитрила).

На фиг. 3 представлена диаграмма ORTEP, демонстрирующая результаты кристаллографического анализа с помощью рентгеновских лучей, соединения, полученного в примере 4.

#### Подробное описание

Далее настоящее изобретение будет пояснено подробно.

Также могут существовать полиморфные кристаллы соединений по настоящему изобретению, и любая кристаллическая форма или их смесь, а также аморфные формы могут быть применены без каких-либо ограничений, при этом соединения по настоящему изобретению также включают как безводные, так и сольватированные (особенно гидратированные) формы.

Меченные изотопом формы соединений (I), (II), (III) и (IV) также охватываются настоящим изобретением. Меченное изотопом соединение является таким же, как и любое из соединений (I), (II), (III) и (IV), за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число, чем атомная масса или массовое число, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, фосфора, серы, йода и хлора, в частности  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ .

Меченные изотопом соединения, такие как соединения, включающие радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и/или  $^{14}\text{C}$ , пригодны для анализов распределения в тканях лекарственных средств и/или субстратов. Изотопы  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$  считаются пригодными ввиду простоты их получения и обнаружения. Изотопы  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  считаются пригодными для ПЕТ (позитронно-эмиссионной томографии), тогда как изотоп  $^{125}\text{I}$  считается пригодным для СПЕКТ (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии); и все они пригодны для визуализации головного мозга. Замещение  $^2\text{H}$  и подобных изотопов на более тяжелые изотопы дает преимущества при определенных видах лечения, например, более длительный период полувыведения *in vivo* и более низкие необходимые дозировки из-за более высокой метаболической стабильности, и поэтому они считаются пригодными при некоторых обстоятельствах. Такие меченные изотопами соединения могут быть получены по единому принципу с помощью процедур, раскрытых в примерах ниже, с использованием легко применимых меченных изотопами реагентов вместо немеченных изотопами реагентов.

"Фармацевтически приемлемая соль", упоминаемая в данном документе, конкретно не ограничена при условии, что она образована с соединением по настоящему изобретению, и конкретные примеры включают соли присоединения кислоты, такие как соли неорганических кислот, соли органических кислот или соли кислых аминокислот.

Если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, относится к такой соли, в которой количество молекул кислоты по отношению к одной молекуле соединения составляет без ограничения предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 молекул кислоты по отношению к одной молекуле соединения или более предпочтительно приблизительно 0,5, приблизительно 1 или приблизительно 2 молекул кислоты по отношению к одной молекуле соединения для соли, образованной в соответствующей пропорции.

Предпочтительные примеры солей неорганических кислот включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты и фосфаты, и предпочтительные примеры солей органических кислот включают ацетаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, тартраты, цитраты, лактаты, стеараты, бензоаты, метансульфонаты, *n*-толуолсульфонаты и бензолсульфонаты.

Предпочтительные примеры солей кислых аминокислот включают соли аспарагиновой кислоты и соли глутаминовой кислоты.

При получении любого из соединений (I), (II), (III) и (IV) по настоящему изобретению в виде свободной формы оно может быть преобразовано в приемлемую соль или гидрат соединения (I), (II), (III) или (IV) обычным способом.

При получении любого из соединений (I), (II), (III) и (IV) по настоящему изобретению в форме соли соединения (I), (II), (III) или (IV) или гидрата соединения (I), (II), (III) или (IV) оно может быть преобразовано в свободную форму соединения (I), (II), (III) или (IV) обычным способом.

Различные изомеры (например, оптические изомеры, вращательные изомеры и стереоизомеры), полученные для соединений (I), (II), (III) и (IV) по настоящему изобретению, могут быть очищены и выделены с применением обычных средств разделения, таких как, например, перекристаллизация, способ с использованием соли диастереомера, ферментативное разделение или хроматографические способы (например, тонкослойная хроматография, колоночная хроматография или газовая хроматография).

#### Состав

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена путем смешивания фармацевтически приемлемой добавки с соединением, выбранным из группы соединений (I), (II), (III) и (IV), или его фармацевтически приемлемой солью. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена с помощью известного способа, такого как способ, описанный в разделе "Общие правила получения" в Японской фармакопее, 17-е издание.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть соответствующим образом

введена пациенту в соответствии с лекарственной формой.

Дозировка любого из соединений (I), (II), (III) и (IV) или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от тяжести симптомов, возраста, пола и массы тела пациента, лекарственной формы или вида соли и конкретного типа заболевания, но, как правило, она составляет от приблизительно 30 мкг до 10 г, предпочтительно от 100 мкг до 5 г и еще более предпочтительно от 100 мкг до 1 г для перорального введения и от приблизительно 30 мкг до 1 г, от предпочтительно 100 мкг до 500 мг и еще более предпочтительно от 100 мкг до 300 мг для введения путем инъекции в день для взрослого человека однократно или в разделенных дозах.

Как используется в данном документе, "агонист орексинового рецептора 2 типа" относится к средству, которое связывается с орексиновым рецептором типа 2 и обладает действием активации орексинового рецептора 2 типа, а также к лиганду *in vivo*.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применены в качестве химических зондов для захвата целевых белков физиологически активных низкомолекулярных соединений. В частности, соединения по настоящему изобретению можно преобразовывать в зонды для аффинной хроматографии или фотоаффинные зонды путем введения групп-меток или линкеров в те части соединений, которые отличны от их структурных частей, необходимых для проявления их активности, с помощью способа, описанного в *J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5, 2003, p. 492-498* или, например, в *WO 2007/139149*.

Группа-метка или линкер, применяемые в химическом зонде, могут представлять собой группу, например, из любых из следующих пунктов (1)-(5):

(1) группы-метки белков, включающие фотоаффинные группы-метки (например, бензоил, бензофенон, азид, карбонилазид, диазиридин, енон, диазо- и нитрогруппы) и группы химической аффинности (например, кетонные группы с альфа-атомом углерода, замещенным атомом галогена, карбамоил, сложноэфирные и алкилтиогруппы,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны, акцепторы Михаэля, такие как сложные эфиры и оксиран);

(2) отщепляемые линкеры, такие как -S-S-, -O-Si-O-, моносахариды (такие как глюкоза или галактоза) и дисахариды (такие как лактоза) и олигопептидные линкеры, отщепляемые посредством ферментативных реакций;

(3) маркерные группы для флуоресцентной гибридизации *in situ*, такие как биотин, 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а и 4а-диаза-4-бора-*s*-индацен-3-ил)пропионил;

(4) обнаруживаемые маркеры, включая радиоактивные группы-метки, такие как  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ; флуоресцентные группы-метки, такие как флуоресцеин, родамин, дансил, умбеллиферон, 7-нитрофуразанил и 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а и 4а-диаза-4-бора-*s*-индацен-3-ил)пропионильная группы; хемилюминесцентные группы, такие как люмиферин и люминол; и ионы тяжелых металлов, такие как ионы металлов-лантаноидов и ион радия; или

(5) группы, связанные с твердофазными носителями, такими как стеклянные шарики, стеклянные пластины, титровальные микропланшеты, агарозные гранулы, агарозные слои, полистирольные гранулы, полистирольные слои, нейлоновые гранулы и нейлоновые слои.

Зонд, полученный путем введения группы-метки, выбранной из пунктов (1)-(5) выше, в соединение по настоящему изобретению способом, описанным в упомянутой выше литературе, может быть использован в качестве химического зонда для идентификации меченых белков, которые применимы для открытия новых инновационных целей в разработке лекарственных средств.

### Примеры

Соединения (I), (II), (III) и (IV) по настоящему изобретению могут быть получены с помощью способов, описанных в следующих примерах, и эффекты соединений можно подтверждать с помощью способов, описанных в следующих тестовых примерах. Однако эти конкретные примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом, при этом также могут быть реализованы различные модификации, не выходящие за рамки объема настоящего изобретения.

Соединения, упомянутые со ссылкой на опубликованные документы, получены способом, описанным в этих документах.

Сокращения, используемые по всему настоящему документу, являются общеизвестными для специалистов в данной области. В частности, используются следующие:

н.: нормальный;

трет-: третичный;

$^1\text{H}$  ЯМР: спектрометрия протонного ядерного магнитного резонанса;

MS: масс-спектрометрия;

HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография.

Термин "комнатная температура", используемый во всех примерах и примерах получения, в целом относится к диапазону от приблизительно 10 до 35°C. Процентные значения представляют собой массовые проценты, если не указано иное.

Химические сдвиги в спектрах протонного ядерного магнитного резонанса регистрируются в еди-

ницах  $\delta$  (ppm) по отношению к тетраметилсилану, а константы взаимодействия регистрируют в герцах (Гц). Паттерны представлены как s: синглет, d: дуплет, t: триплет, q: квартет, m: мультиплет, br: широкий и brs: широкий синглет.

Масс-спектрометрию проводили с использованием Acquity UPLC™ или Acquity UPC<sup>2</sup>™ компании Waters Co.

Для хроматографии в качестве силикагеля применяли Silica Gel60 компании Merck (70-230 меш или 230-400 меш ASTM) или PSQ60B компании Fuji Silysia Chemical, Ltd. или применяли предварительно упакованную колонку {колонка: Hi-Flash™ Column (силикагель) компании Yamazen, размер: S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) или 3L (46×130 мм), или Biotage™ SNAP Ultra Silica Cartridge компании Biotage Co., размер: 10 г, 25 г или 50 г}. Фракционирование с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) проводили с применением Prep100q компании Waters Co.

В качестве NH-силикагеля применяли CHROMATOREX NH-DM2035 компании Fuji Silysia Chemical Ltd. или применяли предварительно упакованную колонку {колонка: Hi-Flash™ Column (Amino) компании Yamazen, размер: S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) или 3L (46×130 мм), или Presep™ (Luer Lock) NH<sub>2</sub>(HC) компании Wako Pure Chemical Industries, Ltd., размер: тип M (14 г/25 мл), тип L (34 г/70 мл), тип 2L (50 г/100 мл) или тип 3L (110 г/200 мл)}.

Номенклатура следующих соединений соответствует номенклатуре, указанной в "E-Notebook" версии 12 или 13 (Perkin-Elmer), за исключением обычно применяемых реагентов.

Пример получения 1.

Синтез 2-бром-2-циклопропилацетамида

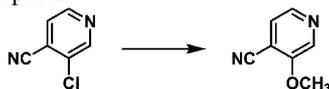


Оксалилхлорид (CAS No. 79-37-8) (3,11 мл, 36,3 ммоль) и N,N-диметилформаид (60,0 мкл, 0,775 ммоль) добавляли в раствор циклопропилуксусной кислоты (CAS No. 5239-82-7) (3,30 г, 33,0 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (60 мл) и смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Бромистоводородную кислоту (56,0 мг, 0,330 ммоль) и N-бромсукцинимид (CAS No. 128-08-5) (7,04 г, 39,6 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую затем нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь добавляли в аммиак (28% водный раствор, 60 мл, 2,77 моль) при 0°C, а затем добавляли этилацетат и гидроксид натрия (2н. водный раствор) для разделения. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с этилацетатом/н-гептаном и осадок отфильтровывали. Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г).

MS (ESI) масса/заряд: 178 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения 2.

Синтез 3-метоксиизоникотинонитрила



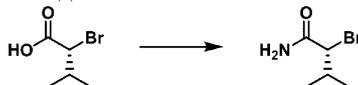
Этоксид натрия (CAS No. 124-41-4) (3,90 г, 72,2 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-4-циано-1H-пиридина (CAS No. 68325-15-5) (5,00 г, 36,1 ммоль) в тетрагидрофуране (36,0 мл) при комнатной температуре и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат и органический слой отделяли. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с этилацетатом/н-гептаном и осадок отфильтровывали. Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,91 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (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) масса/заряд: 135 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения 3.

Синтез (R)-2-бром-3-метилбутанамида



Оксалилхлорид (9,28 мл, 108 ммоль) и N,N-диметилформаид (30,0 мкл, 0,387 ммоль) добавляли в раствор (R)-2-бром-3-метилмасляной кислоты (CAS No. 76792-22-8) (9,80 г, 54,1 ммоль) в метилхлориде (100 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в аммиак (28% водный раствор, 50,0 мл, 2,31 моль) при 0°C, а затем экстрагировали метилхлоридом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с

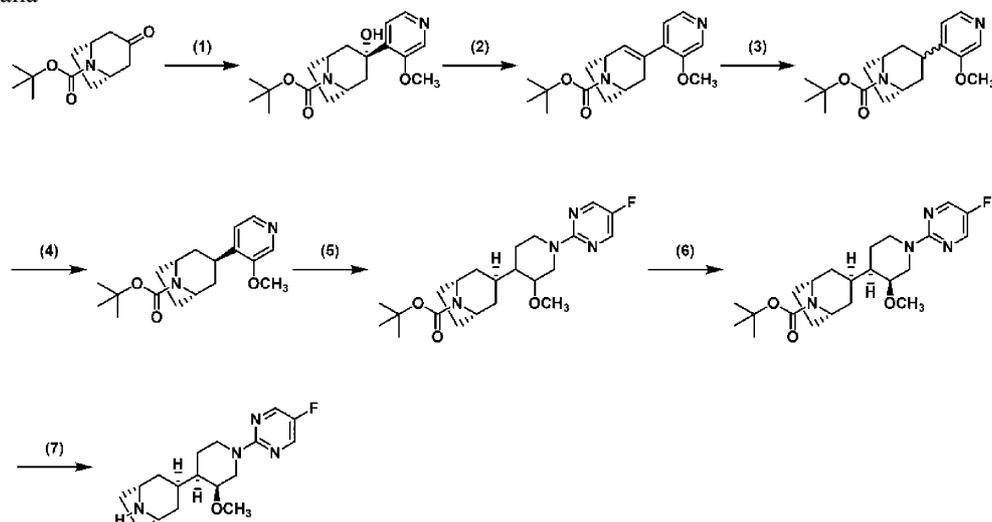
этилацетатом/н-гептаном и осадок отфильтровывали. Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8,20 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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) масса/заряд: 180  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример получения 4.

Синтез (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана



(1) Синтез трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-гидрокси-3-(3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

После добавления 3-метоксиизоникотинитрила (1,19 г, 8,88 ммоль) и бис-(пинаколато)дибора (CAS No. 73183-34-3) (2,25 г, 8,88 ммоль) в раствор N-(трет-бутоксикарбонил)нортропинона (CAS No. 185099-67-6) (1,00 г, 4,44 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (18,0 мл) смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Карбонат натрия (2 моль/л водный раствор, 20,0 мл) добавляли к реакционной смеси при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 20 мин при  $0^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли этилацетат и органический слой отделяли. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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) масса/заряд: 335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Синтез трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата.

Концентрированную серную кислоту (1,60 мл, 30,0 ммоль) добавляли к трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-гидрокси-3-(3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (610 мг, 1,82 ммоль) и смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли к раствору гидроксида калия (5,00 г, 89,1 ммоль) в воде (10,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Тетрагидрофуран (10,0 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (CAS No. 24424-99-5) (478 мг, 2,19 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую затем перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат и органический слой отделяли. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 5-100% этилацетат/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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) масса/заряд: 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) Синтез трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

После добавления 10% палладия на угле (AD, 52,7% водного, 284 мг, 0,126 ммоль, продукта компании Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) к раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (400 мг, 1,26 ммоль) в метаноле (3,00 мл) смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через

Celite™ и остаток промывали этилацетатом. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси эндо-формы и экзо-формы (эндо:экзо = 1:2, 398 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 319 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

трет-Бутоксид калия (281 мг, 2,50 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (398 мг, 1,25 ммоль) в трет-бутаноле (4,00 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 17 ч. Этилацетат и солевой раствор добавляли к реакционной смеси и органический слой отделяли. Затем органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (385 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 319 [M+H]<sup>+</sup>.

(5) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

После добавления 10% палладия на угле (AD, 52,7% водного, 7,91 г, 3,52 ммоль, продукта компании Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) к раствору трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11,2 г, 35,2 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) смесь перемешивали в течение 18 ч при 70°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через Celite™ и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и гидроксид натрия (2н.) и органический слой отделяли. Органический слой высушивали с ISOLUTE™ HM-N, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После добавления к остатку N,N-диметилформамида (50,0 мл), 2-хлор-5-фторпиримидина (CAS No. 62802-42-0) (5,21 мл, 42,2 ммоль) и карбоната калия (7,29 г, 52,8 ммоль) смесь перемешивали в течение 40 мин при 80°C. Этилацетат и солевой раствор добавляли к реакционной смеси и органический слой отделяли. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 10-60% этилацетат/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (9,84 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 421 [M+H]<sup>+</sup>.

(6) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Соединение трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (7,00 г, 16,6 ммоль) фракционировали по 100 мг за раз с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK® IC/SFC (3×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (90:10), 120 бар, 40°C, скорость потока: 100 мл/мин) с получением при последующем элюировании указанного в заголовке соединения (3,02 г) с временем удерживания 8,45 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 443 [M+Na]<sup>+</sup>.

Условия анализа. Сверхкритическая жидкостная хроматография с применением CHIRALPAK™ IC-3 (3,0×50 мм) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (85:15), 40°C, скорость потока: 1,2 мл/мин, обнаружение: UV (254 нм)).

Результаты анализа. Время удерживания указанного в заголовке соединения составляло 1,34 мин, и оптическая чистота составляла >99% э.и.

(7) Синтез (1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана.

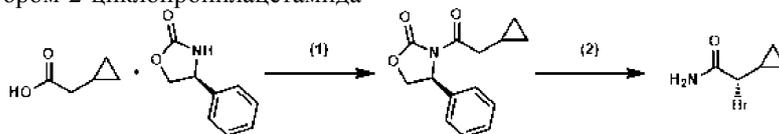
Трифторуксусную кислоту (5,00 мл, 64,9 ммоль) добавляли к трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (1,00 г, 2,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Водный насыщенный 2н. гидроксид натрия добавляли к остатку и выполняли экстракцию этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

нием указанного в заголовке соединения (620 мг).

MS (ESI) масса/заряд: 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения 5.

Синтез (S)-2-бром-2-циклопропилацетамида



(1) Синтез (S)-3-(2-циклопропилацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она.

Пивалоил хлорид (302 мл, 2470 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (7000 мл) при комнатной температуре. Добавляли циклопропилюксуную кислоту (238 мл, 2450 ммоль) при комнатной температуре и смесь охлаждали до 0°C. После добавления по каплям триэтиламина (350 мл) на протяжении 10 мин добавляли триэтиламин (400 мл, общее количество: 5340 ммоль) и смесь перемешивали в течение 76 мин при 0°C. Затем после добавления к реакционной смеси за один раз (S)-4-фенилоксазолидин-2-она (350 г, 2140 ммоль) дополнительно добавляли за один раз хлорид лития (109 г, 2570 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, затем добавляли этилацетат (7000 мл) и воду (3500 мл) и смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Органический слой отделяли и промывали водным 5% раствором гидрокарбоната натрия (3500 мл) и водой (1750 мл) в этом порядке. Полученный органический слой концентрировали до 1750 мл. Азеотропную процедуру добавления этилацетата (2100 мл) и концентрирования до 1750 мл повторяли 3 раза, после чего добавляли этилацетат (1050 мл) и смесь концентрировали до 1750 мл. Полученный концентрат перемешивали и добавляли по каплям н-гептан (1000 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин и дополнительно добавляли по каплям н-гептан (2500 мл). Жидкую смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем дополнительно перемешивали в течение 3,5 ч при 0°C. Полученное твердое вещество фильтровали с применением стеклянного фильтра и промывали этилацетатом/н-гептаном (550 мл смеси в соотношении 1:3). Полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (407 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-циклопропилацетамида.

Добавляли по каплям 1 М дихлорметановый раствор дибутилбортрифлата (500 мл, 500 ммоль) к раствору (S)-3-(2-циклопропилацетил)-4-фенилоксазолидин-2-она (100 г, 408 ммоль) в дихлорметане (1000 мл) на протяжении 40 мин при охлаждении на льду и смесь перемешивали в течение 10 мин при охлаждении на льду. После добавления по каплям N,N-диизопропилэтиламина (92 мл, 530 ммоль) на протяжении 25 мин при охлаждении на льду смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении на льду. Затем реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры -72°C на бане из сухого льда и этанола. Затем добавляли N-бромсукцинимид (80 г, 448 ммоль) за один раз и смесь перемешивали в течение 1 ч и 20 мин на бане из сухого льда и этанола. После добавления 28-30% водного аммиака (800 мл, 6390 ммоль) и тетрагидрофурана (1000 мл) смесь перемешивали в течение 2 ч на водяной бане. Органический слой и водный слой разделяли и водный слой экстрагировали 3 раза этилацетатом (500 мл). Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеля (4 кг силикагеля, 30-40% этилацетат/н-гептан) с получением 132 г неочищенного продукта. После добавления трет-бутилметилового эфира (1440 мл) к полученному неочищенному продукту и перемешивания в течение 1 ч при 50°C с целью растворения смесь дополнительно перемешивали в течение 1 суток при комнатной температуре. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали трет-бутилметиловым эфиром (200 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли, добавляли этилацетат (700 мл) и активированный уголь (SEISEI SHIRASAGI, 26 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Активированный уголь удаляли путем фильтрации через Celite® и активированный уголь промывали этилацетатом (700 мл). После объединения фильтрата и промывочного раствора смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (97,1 г, содержание 65,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 180 [M+H]<sup>+</sup>.

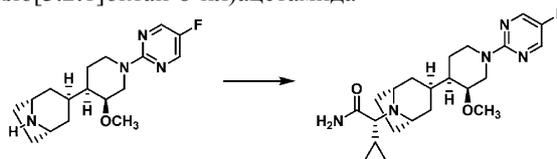
Условия анализа. Хроматография с применением CHIRALPAK™ IA (0,46×25 см×2) с помощью Daicel (подвижная фаза: этанол :н-гексан (10:90), 40°C, скорость потока: 0,8 мл/мин, обнаружение: UV (210 нм)).

Результаты анализа. Время удержания указанного в заголовке соединения составляло 24,5 мин.

Пример 1.

Синтез (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метокси-

пиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида



После добавления 2-бром-2-циклопропилацетамида (433 мг, 2,43 ммоль), карбоната цезия (793 мг, 2,43 ммоль) и оксида серебра (564 мг, 2,43 ммоль) к раствору (1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана (260 мг, 0,811 ммоль) в ацетонитриле (4,00 мл) смесь перемешивали в течение 40 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью прямой колоночной хроматографии (силикагель, 20% метанол/этилацетат). Полученный продукт растворяли в метаноле (10 мл) и подавали в Waters Porapak Rxn™ CX (два картриджа по 2 г). Каждую твердую фазу промывали метанолом (20 мл), затем каждый продукт элюировали аммиаком (2 моль/л метанольный раствор, 20 мл) и элюаты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK™ (OD-H/SFC (2×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (85:15), 120 бар, 40°C, скорость потока: 70 мл/мин), при 10 мг/500 мкл (метанол) на цикл с получением соединения с временем удержания 6,41 мин (120 мг) в виде энантиомерной смеси. Полученное соединение растворяли в метаноле и фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK™ (IG/SFC (2×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (75:25), 120 бар, 40°C, скорость потока: 70 мл/мин) при 13 мг/500 мкл (метанол) на цикл с получением соединения, состоящего в основном из впоследствии элюирующегося компонента, с временем удержания 9,11 мин (75 мг). Полученное соединение растворяли в метаноле и фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK™ (IG/SFC (2×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (75:25), 120 бар, 40°C, скорость потока: 70 мл/мин) при 4 мг/100 мкл (метанол) на цикл с получением соединения, состоящего в основном из впоследствии элюирующегося компонента, с временем удержания 7,52 мин (52 мг). Полученное соединение растворяли в метаноле и фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK™ (IG/SFC (2×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (75:25), 120 бар, 40°C, скорость потока: 70 мл/мин) при 7 мг/500 мкл (метанол) на цикл с получением указанного в заголовке соединения, состоящего в основном из впоследствии элюирующегося компонента, с временем удержания 7,18 мин (31,3 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

MS (ESI) масса/заряд: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

Условия анализа. Хроматография с применением CHIRALPAK™ IA (0,46×15 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: этанол:гексан (20:80), 40°C, скорость потока: 1 мл/мин, обнаружение: UV (254 нм)).

Результаты анализа. Время удерживания указанного в заголовке соединения составляло 4,91 мин, и оптическая чистота составляла > 99% э.и.

Получение монокристалла (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида и кристаллографический анализ с помощью рентгеновских лучей.

Указанное в заголовке соединение, полученное в примере 1 (2,97 мг), растворяли в метаноле (1 мл). После помещения 500 мкл раствора во флакон крышку осторожно закрывали (способ выпаривания растворителя). Через 1 день во флаконе получали монокристалл указанного в заголовке соединения. Полученный монокристалл подвергали кристаллографическому анализу с помощью рентгеновских лучей при следующих условиях. Рентгеновская кристаллическая структура указанного в заголовке соединения показана на фиг. 1.

Аналитический прибор: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Япония).

Программное обеспечение: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction).

Рентгеновское излучение: Монохроматизированное Cu-Kα с многослойным зеркалом (40 В/30 мА).

Измерение: способ колебаний оси ω.

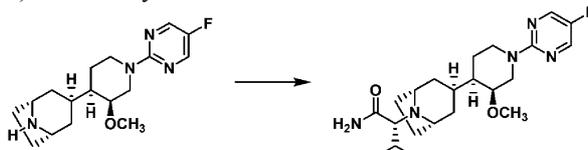
Длина камеры: 35 мм.

Температура измерения: -170°C.

Согласно IUPAC (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамид, синтезированный в примере 1, называется (2R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамидом.

Пример 2.

Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилбутанамида



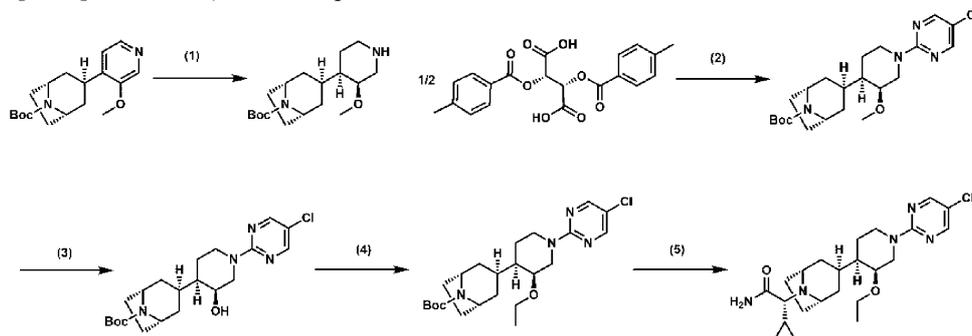
После добавления (R)-2-бром-3-метилбутанамида (326 мг, 1,81 ммоль), карбоната цезия (590 мг, 1,81 ммоль) и оксида серебра (419 мг, 1,81 ммоль) к раствору (1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана (290 мг, 0,905 ммоль) в ацетонитриле (8,00 мл) смесь перемешивали в течение 40 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через силикагель и остаток промывали 20% метанолом/этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и подавали в Waters Porapak Rxn™ CX (партия 4 г). Твердую фазу промывали метанолом (40 мл), затем продукт элюировали аммиаком (2н. метанольный раствор, 40 мл) и элюат концентрировали при пониженном давлении. Остаток фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK™ (IG/SFC) (2×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (80:20), 120 бар, 40°C, скорость потока: 70 мл/мин) при 5 мг на цикл с получением указанного в заголовке соединения с временем удержания 4,41 мин (154 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 421 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.

Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида



(1) Синтез трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата полу(2S,3S)-2,3-бис-((4-метилбензоил)окси)сукцината.

Смесь уксусной кислоты (160 мл) с трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-(3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (20 г, 62,8 ммоль) и 10% палладием на угле (тип AD, приблизительно 50% водный, 6 г, продукт компании Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) перемешивали на протяжении ночи при 70°C в атмосфере водорода. Палладий на угле удаляли фильтрацией, промывали метанолом (10-кратный объем) и фильтрат концентрировали в приблизительно 2 раза. После добавления изопропилацетата (15-кратный объем) и н-гептана (3-кратный объем) к полученному концентрату смесь промывали 48% водным раствором гидроксида натрия (54,7 мл). Затем после добавления н-гептана (100 мл) и промывания водой (5-кратный объем) ее концентрировали приблизительно в 5 раз. Азеотропную процедуру добавления изопропилацетата (5-кратный объем) к полученному концентрату и концентрирования приблизительно в 5 раз повторяли дважды с получением трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-(3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (15,1 г) в виде изопропилацетатного раствора.

После добавления (-)-ди-пара-толуоил-L-винной кислоты (2,70 г, 6,98 ммоль) к раствору полученного трет-бутил-(1R,3S,5S)-3-(3-метоксиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (7,55 г, 23,3 ммоль) и (+)-дипивалоил-D-винной кислоты (1,85 г, 5,82 ммоль) в изопропилацетате (151 мл), ацетонитриле (30,2 мл) и метаноле (38 мл) смесь перемешивали в течение 3 суток при комнатной температуре с получением твердого вещества.

Полученное твердое вещество фильтровали и затем промывали смешанным раствором изопропилацетата и ацетонитрила (9/1). Полученный исходный раствор концентрировали в 10 раз и добавляли изопропилацетат (10-кратный объем), водный 5н. раствор гидроксида натрия (4,65 мл,

23,269 ммоль) и воду (4-кратный объем). После удаления водного слоя его промывали водой (4-кратный объем). Затем после концентрирования приблизительно в 5 раз добавляли изопропилацетат (10-кратный объем) и проводили азеотропную дистилляцию в приблизительно 5 раз, добавляли (+)-ди-пара-толуоил-D-винную кислоту (3,15 г, 8,144 ммоль в раствор (+)-дипивалоил-D-винной кислоты (1,852 г, 5,817 ммоль) в метаноле (38 мл), ацетонитриле (30,2 мл) и изопропилацетате (151 мл) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем добавляли соединения (+)-ди-пара-толуоил-D-винной кислоты (0,05 экв.) и изопропилацетат (10-кратный объем). Общее количество извлекали путем концентрирования, нейтрализации гидроксидом натрия и промывания очищенной водой, затем добавляли (+)-ди-пара-толуоил-D-винную кислоту (3,15 г, 8,144 ммоль) в раствор (+)-дипивалоил-D-винной кислоты (0,2 экв.) в изопропилацетате (151 мл), ацетонитриле (30,2 мл) и метаноле (38 мл) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Соединение (+)-ди-пара-толуоил-D-винной кислоты (0,05 экв.) добавляли к реакционной смеси и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли соединения (+)-ди-пара-толуоил-D-винной кислоты (0,025 экв.) и изопропилацетата (10-кратный объем) к реакционной смеси и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Общее количество извлекали путем концентрирования, нейтрализации гидроксидом натрия и промывания очищенной водой, добавляли (+)-ди-пара-толуоил-D-винную кислоту (3,15 г, 8,14 ммоль) к раствору (+)-дипивалоил-D-винной кислоты (0,2 экв.) в изопропилацетате (151 мл), ацетонитриле (30,2 мл) и метаноле (38 мл) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем добавляли изопропилацетат (10-кратный объем). Через 7 ч полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали изопропилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (3,45 г).

Условия анализа. Хроматография с применением CHIRALPAK™ IA (0,46×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: этанол:н-гексан (20:80), 40°C, скорость потока: 1,0 мл/мин, обнаружение: UV (254 нм)).

Результаты анализа. Время удержания указанного в заголовке соединения составляло 8,52 мин, и оптическая чистота составляла 99,2% э.и.

(2) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

N,N-Диметилформамид (10 мл), содержащий 2,5-дихлорпиримидин (288 мг, 1,93 ммоль), трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата полу(2S,3S)-2,3-бис-((4-метилбензоил)окси)сукцинат (500 мг, 0,966 ммоль) и карбонат калия (267 мг, 1,93 ммоль) перемешивали в течение 24 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и выполняли экстракцию 3 раза этилацетатом. Органический слой собирали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 10-100% этилацетат/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (368 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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).

(3) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Смесь трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,687 ммоль) и 48% бромистоводородной кислоты (5 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем нагревали в течение 2,5 ч при 100°C. Затем ее перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли тетрагидрофуран (10 мл) и водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (165 мг, 0,755 ммоль) при комнатной температуре. После подтверждения завершения реакции с помощью UPLC добавляли этилацетат и воду и отделяли органический слой. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом, объединяли с ранее полученным органическим слоем, и высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали смешанным растворителем 10% этилацетат/н-гептан с получением указанного в заголовке соединения (226 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 423 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Гидрид натрия (60%, диспергированный в жидком парафине, 7,09 мг, 0,177 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,118 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при охлаждении на льду. После перемешивания в течение 30 мин добавляли этилийодид (0,019 мл, 0,236 ммоль) и

смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После добавления воды и этилацетата к реакционной смеси органический слой отделяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 1-20% этилацетат/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (42,5 мг).

MS (ESI) масса/заряд: 451 [M+H]<sup>+</sup>.

(5) Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида.

После обработки трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (42,5 мг, 0,094 ммоль) трифторуксусной кислотой (1 мл) в течение 30 мин смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле и подавали в Waters Rogapak Rxn™ CX (0,4 г). Твердую фазу промывали метанолом (6 мл), затем продукт элюировали аммиаком (2 моль/л метанольный раствор, 6 мл) и элюат концентрировали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (S)-2-бром-2-циклопропилацетамида (51,6 мг, 0,188 ммоль), полученного с помощью той же процедуры, что и в примере получения 5, карбоната калия (26,0 мг, 0,188 ммоль) и ацетонитрила (2 мл) перемешивали в течение 17 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали с применением ацетонитрила (3 мл) и полученный фильтрат фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK® (IA/SFC (3×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (75:25), 120 бар, 40°C, скорость потока: 100 мл/мин) при 500 мкл на цикл с получением указанного в заголовке соединения с временем удержания 7,55 мин (22,2 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

Условия анализа. Сверхкритическая жидкостная хроматография с применением CHIRALPAK™ IA-3 (0,46×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (80:20), 40°C, скорость потока: 1,2 мл/мин, обнаружение: UV (257 нм)).

Результаты анализа. Время удерживания указанного в заголовке соединения составляло 2,19 мин, и оптическая чистота составляла >99,9% э. и.

Получение монокристалла (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида и кристаллографический анализ с помощью рентгеновских лучей.

Указанное в заголовке соединение, полученное в примере 3 (1,37 мг), растворяли в ацетонитриле (600 мкл). После помещения 200 мкл раствора во флакон крышку осторожно закрывали (способ выпаривания растворителя). Через 1 день во флаконе получали монокристалл указанного в заголовке соединения (кристалла димера с двумя добавленными группами ацетонитрила). Полученный монокристалл подвергали кристаллографическому анализу с помощью рентгеновских лучей при следующих условиях. Рентгеновская кристаллическая структура указанного в заголовке соединения показана на фиг. 2.

Аналитический прибор: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Япония).

Программное обеспечение: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction).

Рентгеновское излучение: Монохроматизированное Cu-Kα с многослойным зеркалом (40 В/30 мА).

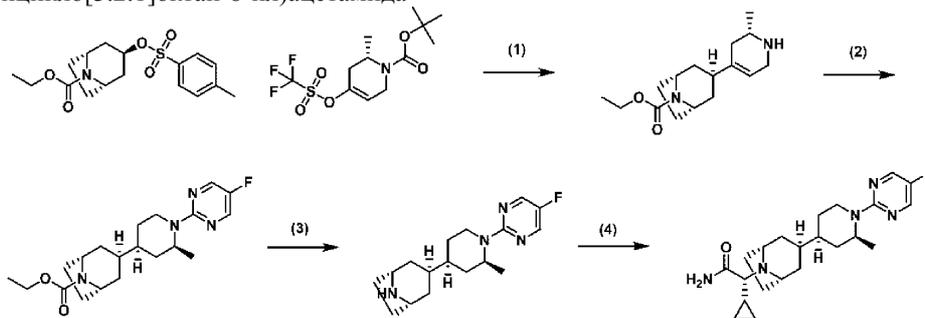
Измерение: способ колебаний оси ω.

Длина камеры: 35 мм.

Температура измерения: -170°C.

Пример 4.

Синтез (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида



(1) Синтез этил-(1R,3s,5S)-3-((S)-2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

В пробирку для испытания диаметром 13 мм с завинчивающейся крышкой добавляли

этил-(1R,3s,5S)-3-(тозилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (CAS No. 2236076-85-8) (200 мг, 0,566 ммоль), комплекс бромида никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (17,5 мг, 0,057 ммоль), 4,4-ди-трет-бутил-2,2-дипиридил (15,2 мг, 0,057 ммоль), йодид калия (94,0 мг, 0,566 ммоль) и марганец (62,2 мг, 1,13 ммоль). Затем добавляли раствор трет-бутил-(S)-2-метил-4-(((трифторметил)-сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (CAS No. 876922-74-6) (195 мг, 0,566 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (4,0 мл) и 4-этилпиридине (0,064 мл, 0,566 ммоль) в потоке азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12,5 ч при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации через ватную пробку и элюат распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали 3 раза водой, концентрировали при пониженном давлении и получали продукт реакции сочетания в виде неочищенного продукта.

Добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) в раствор полученного неочищенного продукта в дихлорметане (4,0 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом для отгонки растворителя и остаток разбавляли метанолом. Полученный метанольный раствор подавали в Waters Porapak Rxn™ CX (картридж 20 куб. см (2 г)). После промывания твердой фазы метанолом (20,0 мл) ее элюировали с помощью аммиака (2н. метанольный раствор, 20 мл). Элюат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (120 мг).

MS (ESI) масса/заряд: 279 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Синтез этил-(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата.

Смесь этил-(1R,3s,5S)-3-((S)-2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,431 ммоль), 10% палладия на угле (48,47% водный раствор продукта, 183 мг, 0,083 ммоль, продукт компании N.E. Chemcat Corp.) и метанола (4,0 мл) перемешивали в течение 6,5 ч в атмосфере водорода. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации через Celite™ и концентрировали при пониженном давлении с получением восстановленной формы (113 мг) в виде смеси цис/транс.

MS (ESI) масса/заряд: 281 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь полученной восстановленной формы (113 мг), 2-хлор-5-фторпиримидина (0,048 мл, 0,517 ммоль), карбоната цезия (281 мг, 0,862 ммоль) и N,N-диметилацетамида (2,0 мл) перемешивали в течение 8 ч при 100°C. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (82,0 мг) в виде смеси цис/транс.

MS (ESI) масса/заряд: 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Условия анализа. Сверхкритическая жидкостная хроматография с применением CHIRALPAK™ IF-3 (3,0×50 мм) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (70:30), 40°C, скорость потока: 1,2 мл/мин, обнаружение: UV (210-400 нм)).

Результаты анализа. Время удержания указанного в заголовке соединения составляло 1,02 мин, и время удержания транс-формы составляло 1,23 мин. Соотношение цис:транс составляло 4:5 (соотношение пиковых площадей), и оптическая чистота составляла >99% э.и.

Полученную смесь цис/транс фракционировали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с применением CHIRALPAK® (IF/SFC (3×25 см) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (70:30), 120 бар, 40°C, скорость потока: 100 мл/мин) при 10 мг на цикл с получением первого элюирующегося указанного в заголовке соединения с временем удержания 5,55 мин (34,0 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 377 [M+H]<sup>+</sup>.

Условия анализа. Сверхкритическая жидкостная хроматография с применением CHIRALPAK™ IF-3 (3,0×50 мм) с помощью Daicel (подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:метанол (70:30), 40°C, скорость потока: 1,2 мл/мин, обнаружение: UV (245 нм)).

Результаты анализа. Время удержания указанного в заголовке соединения составляло 1,02 мин, соотношение цис:транс составляло >99:1, и оптическая чистота составляла >99% э.и.

(3) Синтез (1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана.

Смесь этил-(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34 мг, 0,09 ммоль) и 48% бромистоводородной кислоты (2,0 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Для нейтрализации к реакционной смеси при 0°C добавляли водный 5н. раствор гидроксида натрия. Смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном, и органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21,7 мг).

MS (ESI) масса/заряд: 305 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Синтез (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида.

Смесь (1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана (5,00 мг, 0,016 ммоль), карбоната калия (4,54 мг, 0,033 ммоль), (S)-2-бром-2-циклопропилацетамида (8,24 мг, 0,033 ммоль) и ацетонитрила (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 суток. Добавляли карбонат калия (4,54 мг, 0,033 ммоль) и (S)-2-бром-2-циклопропилацетамид (8,24 мг, 0,033 ммоль) к реакционной смеси, которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония для суспендирования реакционной смеси. Смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Полученный неочищенный продукт разбавляли метанолом и подавали в Waters PoraPak Rxn™ CX (картридж 6 куб. см (400 мг)). После промывания твердой фазы метанолом (6,0 мл) ее элюировали с помощью аммиака (2н. метанольный раствор, 6 мл). Элюат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (NH, дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (3,74 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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) масса/заряд: 402 [M+H]<sup>+</sup>.

Получение монокристалла (R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида и кристаллографический анализ с помощью рентгеновских лучей.

Указанное в заголовке соединение, полученное в примере 4 (0,81 мг), растворяли в метаноле (600 мкл). Флакон, содержащий его часть объемом 200 мкл, осторожно помещали во флакон немного большего размера, содержащий 2 мл трет-бутилметилового эфира, и закрывали крышкой (способ паровой диффузии). Через 12 дней во флаконе получали монокристалл указанного в заголовке соединения. Полученный монокристалл подвергали кристаллографическому анализу с помощью рентгеновских лучей при следующих условиях. Рентгеновская кристаллическая структура указанного в заголовке соединения показана на фиг. 3.

Аналитический прибор: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Япония).

Программное обеспечение: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction).

Рентгеновское излучение: Монохроматизированное Cu-Kα с многослойным зеркалом (40 В/30 мА).

Измерение: способ колебаний оси ω.

Длина камеры: 35 мм.

Температура измерения: -170°C.

Примеры фармакологических испытаний.

Следующее фармакологическое испытание проводили с применением соединений из примеров 1-4.

Испытательный пример 1-1. Оценка активности в отношении OX1R и OX2R.

Клетки НЕК293 (эмбриональной почки человека 293) с принудительной экспрессией человеческого OX1R (hOX1R) или человеческого OX2R (hOX2R) высевали в 384-луночные микропланшеты (Greiner) по 10000 в лунку и культивировали в течение 1 суток в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries Ltd.), содержащей добавленный 10% FBS (Thermo Scientific) и 1% пенициллина-стрептомицина (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). После удаления среды добавляли 40 мкл буфера для анализа (20 mM HEPES (Sigma-Aldrich Japan, КК.), сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Gibco), 0,1% BSA (Sigma-Aldrich Japan, КК.), 0,1% Pluronic F-127 (Invitrogen)), содержащего краситель Calcium 4 (Molecular Device Corporation) и 2,5 mM пробенецида (Sigma-Aldrich Japan, КК.), и планшет инкубировали в течение 60 мин. После дополнительного добавления 20 мкл буфера для анализа добавляли 20 мкл буфера для анализа, содержащего испытуемое соединение, и инициировали реакцию. Изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция во время реакции измеряли на основании отношения интенсивности флуоресценции в соответствии со значением флуоресценции с возбуждением при длине волны 480 нм и обнаружением при 540 нм с применением FDSS7000 (Hamamatsu Photonics, К.К.). Испытуемое соединение растворяли в DMSO до значения концентрации, составляющей 10 mM, и разбавляли буфером для анализа до конечной концентрации, составляющей от  $3 \times 10^{-10}$  до  $1 \times 10^{-7}$  М (конечная концентрация DMSO 0,1%). Полумаксимальную эффективную концентрацию (значение EC<sub>50</sub>) определяли по значению флуоресценции при добавлении испытуемого соединения при различных концентрациях, при этом значение флуоресценции в лунке с добавленным буфером, не содержащим соединения, принимали за 0%, а значение флуоресценции в лунке с OX-A с концентрацией, составляющей 10 нМ (Peptide Research Lab), принимали за 100%. Значение EC<sub>50</sub> каждого соединения показано в табл. 1.

Таблица 1

Пример №	hOX1R EC <sub>50</sub> (нМ)	hOX2R EC <sub>50</sub> (нМ)
1	>100	0,99
2	>100	3,08

Испытательный пример 1-2. Оценка активирующей активности в отношении OX1R и OX2R.

Клетки эмбриональной почки человека 293 (HEK293) с принудительной экспрессией hOX1R или hOX2R высевали в 384-луночные микропланшеты (Greiner) по 10000 в лунку и культивировали в течение 1 суток в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries Ltd.), содержащей добавленный 10% FBS (Thermo Scientific) и 1% пенициллина-стрептомицина (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). После удаления среды добавляли 30 мкл буфера для анализа (20 мМ HEPES (Sigma-Aldrich Japan, КК.), сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Gibco), 0,1% BSA (Sigma-Aldrich Japan, КК.), 0,1% Pluronic F-127 (Invitrogen)), содержащего краситель Calcium 4 (Molecular Device Corporation) и 2,5 мМ пробенецида (Sigma-Aldrich Japan, КК.), и смесь инкубировали в течение 60 мин. Добавляли 30-мкл часть буфера для анализа, содержащего испытуемое соединение, и инициировали реакцию. Изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция в результате реакции измеряли на основании отношения интенсивности флуоресценции в соответствии со значением флуоресценции с возбуждением при двух длинах волн 480 и 540 нм с применением FDSS7000 (Hamamatsu Photonics, К.К.). Испытуемое соединение растворяли в DMSO до значения концентрации, составляющей 10 мМ, и разбавляли буфером для анализа до конечной концентрации, составляющей от  $3 \times 10^{-11}$  до  $1 \times 10^{-5}$  М (конечная концентрация DMSO 0,1%). Значение EC<sub>50</sub> определяли по значению флуоресценции при добавлении испытуемого соединения при различных концентрациях, при этом значение флуоресценции в лунке с добавленным буфером, не содержащим соединения, принимали за 0%, а значение флуоресценции в лунке с OX-A с концентрацией, составляющей 30 нМ (Peptide Research Lab), принимали за 100%. Значение EC<sub>50</sub> каждого соединения показано в табл. 2.

Таблица 2

Пример №	hOX1R EC <sub>50</sub> (нМ)	hOX2R EC <sub>50</sub> (нМ)
1	4700	2,3
3	1400	4,3
4	3900	4,4

Испытательный пример 2. Учащение спонтанного движения.

Аналогично повышению температуры тела или повышению сердечно-сосудистых параметров, таких как кровяное давление, учащение движения у мышей является одним из показателей бодрствования. В данном испытуемом примере эффект alertности оценивали путем измерения спонтанного движения мышей. Для эксперимента использовали самцов мышей линии C57BL/6Ncr1 (возраст 18-19 недель, Charles River Laboratories, Japan Inc., 4 мыши в каждой группе). Спонтанное движение измеряли с применением устройства для измерения движения (VersaMax Oven Field, AccuScan Instruments, Inc.), облучая инфракрасными лучами боковые секции измерительной клетки и количественно определяя число раз, которое мыши прошли через облучение. После помещения мышей в измерительную клетку и кондиционирования в течение 3 ч перорально вводили соединение (10 мг/кг). Спонтанное движение измеряли через 2 ч после введения. Группе, которой вводили испытуемое соединение, вводили раствор испытуемого соединения, растворенного в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты, содержащем 5% (об./об.) DMSO и 5% (об./об.) Kolliphor™ EL. В контрольной группе мышам вводили только растворитель без испытуемого соединения.

Результаты показаны в табл. 3. Спонтанное движение представляли в процентах для группы, которой вводили испытуемое соединение, а спонтанное движение в контрольной группе принимали за 100%.

Таблица 3

Испытуемое соединение	Спонтанное движение (% контроля)
растворитель	100
Пример 1	865
Пример 2	253

Как показано в табл. 3, соединения по настоящему изобретению учащали спонтанное движение у мышей. Другими словами, было показано, что соединения по настоящему изобретению обладают эффектом alertности.

Испытательный пример 3. Эффект стимулирования пробуждения при пероральном введении соединения по настоящему изобретению мышам дикого типа.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов мышей дикого типа (WT) линии C57BL/6. Электроды для измерения электроэнцефалограммы и электромиограммы внедряли хирургиче-

ским путем 13-недельным мышам под изофлурановой анестезией. Растворитель (0 мг/кг) или раствор соединения из примера 1, растворенного в растворителе (1,3 или 10 мг/кг), вводили перорально за 30-15 мин до выключения освещения. В качестве растворителя применяли 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, содержащий 5% (об./об.) DMSO и 5% (об./об.) Kolliphor™ EL. Электроэнцефалограмму и электромиограмму записывали в течение приблизительно 24 ч, начиная с 1 ч до выключения освещения. Мышей использовали повторно с периодом вымывания 2 дня или больше. Данные электроэнцефалограммы и электромиограммы, полученные для каждой мыши, использовали для оценки стадии сна каждого интервала (10 с), применяя программное обеспечение для анализа сна (SleepSign: Kissei Comtec Co., Ltd.). Время (латентность начала сна) до проявления начального сна после выключения света (сна на протяжении 8 или более интервалов, начинающегося после сна, не являющегося REM) измеряли для каждой мыши. Используя 16 мышей в каждой получавшей введение группы, латентность наступления сна в группе, получавшей введение растворителя (контрольной группе), и группе, получавшей введение соединения из примера 1, сравнивали с помощью критерия множественного сравнения Даннета после анализа времени выживания с учетом количества экспериментов и применения одних и тех же особей с уровнем значимости 5% с обеих сторон для каждой.

Показатели латентности сна у мышей, которым вводили растворитель и соединение из примера 1 в дозе 1, 3 и 10 мг/кг, составляли 0,23, 0,28, 0,44 и 2,07 ч соответственно. В группах, которым вводили соединение из примера 1 в дозе 3 или 10 мг/кг, латентность наступления сна значительно увеличилась по сравнению с группой, которой вводили растворитель. В частности, было установлено, что при пероральном введении соединения из примера 1 латентность наступления сна удлинялась дозозависимым образом.

Испытательный пример 4. Пробуждающий эффект и пролонгация состояния без проявления катаплексии при пероральном введении соединения по настоящему изобретению мышам с дефицитом орексина (орексин/атаксин-3 Tg/+ мышам).

В качестве экспериментальных животных использовали орексин/атаксин-3 Tg/+ мышей (далее называемых "мышами Tg", Nara et al., *Neuron*, 30, 345-54, 2001) с генетическим фоном C57BL/6. Электроды для измерения электроэнцефалограммы и электромиограммы внедряли хирургическим путем 12-недельным мышам ( $\pm 2$  недели) под изофлурановой анестезией. Растворитель (0 мг/кг) или раствор образца (соединение из примера 1, растворенное в растворителе: 0,3, 1 или 3 мг/кг) вводили перорально за 30-15 мин до выключения освещения. В качестве растворителя применяли 0,1 моль/л раствор хлористоводородной кислоты, содержащий 5% (об./об.) DMSO и 5% (об./об.) Kolliphor™ EL. Электроэнцефалограмму и электромиограмму записывали в течение приблизительно 24 ч, начиная с 1 ч до выключения освещения. Мышей использовали повторно с периодом вымывания 2 дня или больше. Данные электроэнцефалограммы и электромиограммы, полученные для каждой мыши, использовали для оценки стадии сна каждого интервала (10 с), применяя программное обеспечение для анализа сна (SleepSign: Kissei Comtec Co., Ltd.), максимум до 4 ч (пороговое значение). Для целей данного эксперимента симптомы, подобные катаплексии, определяли как REM-сон, наблюдающийся сразу после бодрствования (прямой переход от бодрствования к REM-сну (DREM)) в течение непрерывного периода в 4 интервала или дольше. DREM у мышей является аналогом катаплексии (*Exp Neurol*. 2009; 217:46-54). Для каждой мыши измеряли время до проявления начального сна после выключения освещения (сон в течение непрерывных 8 интервалов или дольше, исключая DREM) (латентность наступления сна) и время до появления начального DREM (латентность DREM). Количество мышей составляло 14 в группе, получавшей среду-носитель, и в группах, которым вводили соединение из примера 1. Латентность наступления сна и латентность DREM в контрольной группе, получавшей среду-носитель, и группе, которой вводили соединение, сравнивали с помощью критерия множественного сравнения Даннета после анализа времени выживания с учетом количества экспериментов и применения одних и тех же особей с уровнем значимости 5% с обеих сторон для каждой.

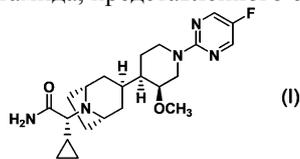
Показатели латентности наступления сна у мышей Tg, которым вводили растворитель и соединение из примера 1 в дозе 0,3, 1 и 3 мг/кг, составляли 0,21, 0,31, 0,64 и 2,42 ч соответственно, что указывает на значительное увеличение латентности наступления сна в группах, которым вводили соединение из примера 1 в дозе 1 и 3 мг/кг. В частности, было установлено, что при пероральном введении соединения из примера 1 латентность наступления сна удлинялась дозозависимым образом с 1 мг/кг у мышей с дефицитом орексина.

Показатели латентности DREM при введении растворителя и введении соединения из примера 1 в дозе 0,3, 1 и 3 мг/кг у мышей Tg составляли 1,16, 1,50, 2,26 и 4,00 ч соответственно, подтверждая, что латентность DREM значительно и дозозависимым образом увеличилась в группах, получавших введение соединения из примера 1 в дозе 0,3, 1 и 3 мг/кг, по сравнению с группой, получавшей введение растворителя. Другими словами, сохранялись состояния без проявления подобного катаплексии поведения у мышей за счет введения соединений по настоящему изобретению дозозависимым образом.

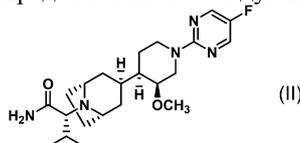
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

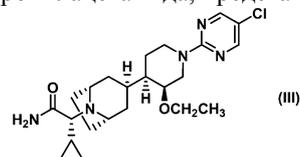
(2R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленного следующей формулой (I):



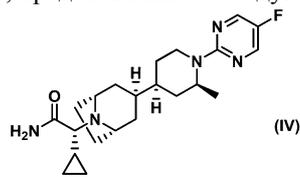
(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилбутанамида, представленного следующей формулой (II):



(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамида, представленного следующей формулой (III):

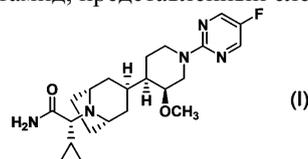


(R)-2-циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамида, представленного следующей формулой (IV):



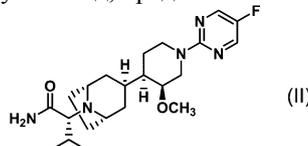
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. (2R)-2-Циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамид, представленный следующей формулой (I):



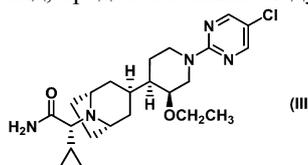
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Фторпиримидин-2-ил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилбутанамид, представленный следующей формулой (II):



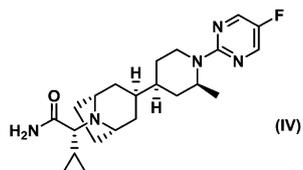
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-3-этоксипиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-циклопропилацетамид, представленный следующей формулой (III):



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. (R)-2-Циклопропил-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетамид, представленный следующей формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5.

7. Агонист орексинового рецептора 2 типа, предусматривающий соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5.

8. Терапевтическое средство для лечения нарколепсии, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5.

9. Способ лечения нарколепсии, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5.

10. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 в лечении нарколепсии.

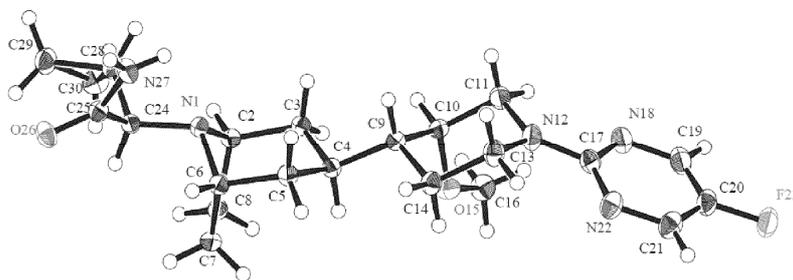
11. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения нарколепсии.

12. Терапевтическое средство для лечения катаплексии, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5.

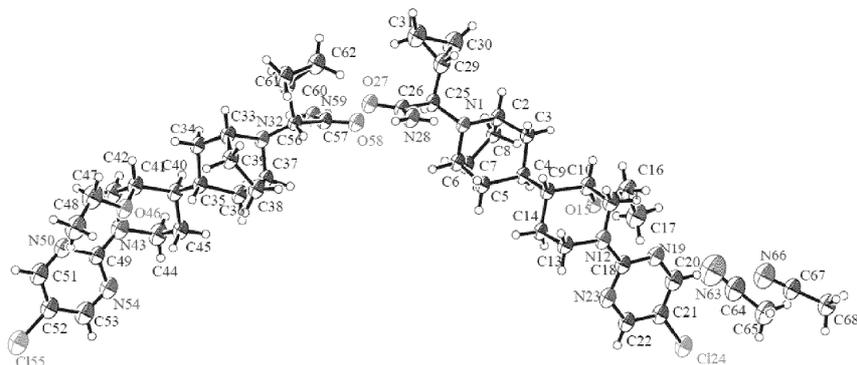
13. Способ лечения катаплексии, включающий введение субъекту фармакологически эффективной дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 в лечении катаплексии.

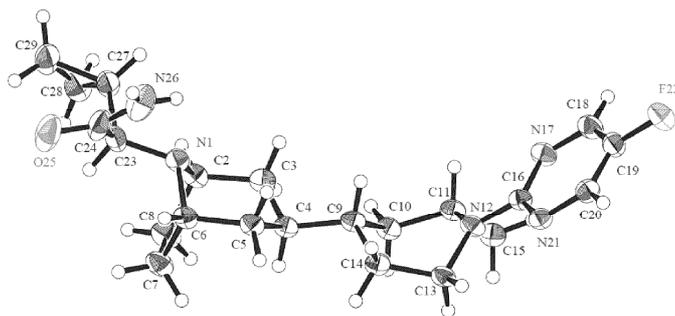
15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения катаплексии.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

