

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11)

025611

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2017.01.30**

(21) Номер заявки: **201390184**

(22) Дата подачи: **2011.07.29**

(51) Int. Cl. *C07D 213/82* (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
C07D 295/04 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(54) АКТИВИРУЮЩИЕ АМРК ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

(31) **61/368,928**

(32) **2010.07.29**

(33) **US**

(43) **2013.07.30**

(86) **PCT/US2011/046019**

(87) **WO 2012/016217 2012.02.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Гофф Дейн, Пэян Дональд, Сингх
Раджиндер, Шо Саймон, Кэрролл Дэвид,
Хитоси Ясумити (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) IAN J.S. FAIRLAMB ET AL.: "Alkoxy- and
amidocarbonylation of functionalised aryl and heteroaryl halides
catalysed by a Bedford palladacycle and dppf: a comparison with
the primary Pd(ii) precursors (PhCN)2PdCl2 and Pd(OAc)2",
DALTON TRANSACTIONS, no. 8, 1 January 2007 (2007-01-

01), page 859, XP55010804, ISSN: 1477-9226, DOI:
10.1039/b615874a, compounds 12a, 12b, 14a, 14b

GUO Z. ET AL.: "A novel method for the mild and
selective amidation of diesters and the amidation of monoesters",
TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,
vol. 42, no. 10, 4 March 2001 (2001-03-04), pages 1843-1845,
XP004316735, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-
4039(01)00079-X, compounds 10e, 10f

WO-A1-2005014571

EP-A1-1932834

EP-A1-1669350

WO-A1-2009026204

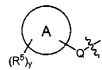
GEORGE GUANGZHONG WU ET AL.: "Novel 2,2-
Bipyridine Ligand for Palladium-Catalyzed Regioselective
Carbonylation", ORGANIC LETTERS, vol. 1, no. 5, 1 September
1999 (1999-09-01), pages 745-747, XP55011433, ISSN: 1523-
7060, DOI: 10.1021/ol 990123s, Entry 3 of table 1

DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 16 July 2003
(2003-07-16), XP002662957, retrieved from STN Database
accession no. 548781-51-7, CAS Registry Numbers 548781-09-5,
548779-43-7, 548468-29-7, 548456-28-6, 548451-66-7, 548440-
29-5, 548437-90-7, 547724-15-2, 547712-96-9, 546118-92-7,
546092-83-5, 546092-74-4, 546082-00-2

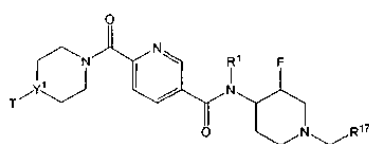
WO-A1-2009132136

US-A1-2010190802

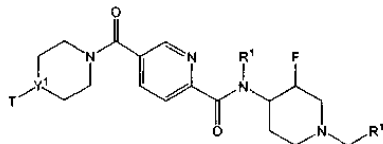
(57) Изобретение относится к соединению, характеризующемуся структурной формулой, описанной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ представляет собой H; R¹⁷ представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -(C₁-C₃-алкил), -(C₁-C₃-галогеналкил), -NHC(O)(C₁-C₂-алкил), NR⁸R⁹, -O-(C₁-C₂-алкил), -O-(C₁-C₂-фторалкил), -C(O)(C₁-C₂-алкил), -S(O)₂(C₁-C₂-алкил), -галогена, -CN; Y¹ представляет собой N или CH; T представляет собой



, где Q представляет собой одинарную связь, -CH₂-, -O-, -CH(CH₃)-, -C(O)- или -S(O)₂-, обозначенная "A" кольцевая система представляет собой фенил; каждый R⁵ независимо выбирают из -(C₁-C₃-алкил), -(C₁-C₃-галогеналкил), -NHC(O)(C₁-C₂-алкил), -C(O)NR⁷R⁹, -NR⁸R⁹, -O(C₁-C₂-алкил), -O(C₁-C₂-фторалкил), -C(O)(C₁-C₂-алкил), -C(O)(C₁-C₂-фторалкил), -S(O)_{0.2}(C₁-C₂-алкил), -S(O)_{0.2}(C₁-C₂-фторалкил), -галогена, -N₃, -SF₅, -NO₂ и -CN; у равно 0, 1, 2 или 3; где каждый R⁷ и R⁸ независимо выбирают из H и -(C₁-C₃-алкил); каждый R⁹ независимо выбирают из -H и -(C₁-C₄-алкил). Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Соединение активирует метаболический путь АМРК и может быть использовано для лечения связанных с метаболизмом нарушений и состояний.



ИЛИ



B1

025611

025611

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данный патент испрашивается приоритет в соответствии с ранее поданной предварительной заявкой на получение патента США № 61/368928, поданной 29 июля 2010 г., которая включена в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Область техники

В общем, раскрытие настоящего изобретения относится к соединениям, фармацевтическим композициям и способам использования соединений и содержащих их композиций. В частности, раскрытие настоящего изобретения относится к определенным замещенным пиридиновым соединениям и их фармацевтическим композициям, к способам лечения и профилактики метаболических нарушений, таких как сахарный диабет II типа, атеросклероз и сердечно-сосудистое заболевание, с использованием определенных замещенных пиридиновых соединений.

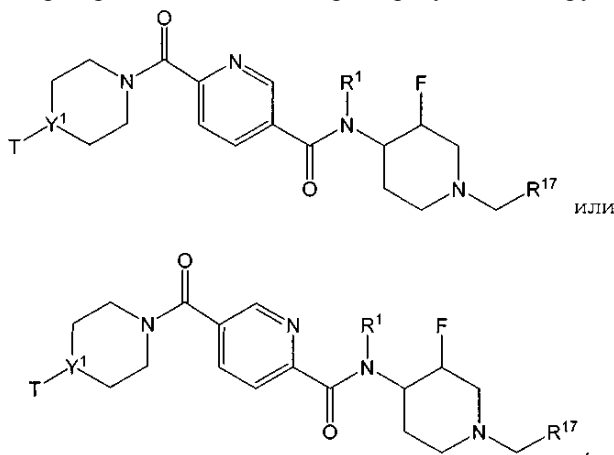
Уровень техники

5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК) хорошо известна в качестве важного сенсора и регулятора клеточного энергетического гомеостаза. Будучи мультисубстратным ферментом, АМРК регулирует целый ряд метаболических процессов, таких как транспорт глюкозы, гликолиз и метаболизм липидов. Она действует в качестве сенсора клеточного энергетического гомеостаза и активируется в ответ на действие некоторых гормонов и мышечное сокращение, а также на внутриклеточные сигналы метаболического стресса, такие как нагрузка, ишемия, гипоксия и дефицит питательных веществ. При активации АМРК запускает катаболические пути обмена веществ (такие как окисление жирных кислот и гликолиз) и "выключает" метаболические пути с затратами АТФ (такие как липогенез). Активация метаболического пути АМРК улучшает чувствительность к инсулину посредством прямой стимуляции усвоения глюкозы в адипоцитах и мышцах и посредством увеличения окисления жирных кислот в печени и мышцах, что приводит к снижению уровней циркулирующих жирных кислот и снижению внутриклеточного содержания триглицеридов. Более того, активация метаболического пути АМРК снижает концентрацию гликогена посредством уменьшения активности гликогенсинтазы. Активация метаболического пути АМРК также играет защитную роль против воспаления и атеросклероза. Она подавляет экспрессию молекул адгезии в клетках эндотелия сосудов и продукцию цитокинов макрофагами, ингибируя тем самым воспалительные процессы, которые возникают на ранних фазах атеросклероза.

Необходимы соединения, фармацевтические композиции и способы их использования для лечения болезненных состояний, при которых активация АМРК является полезной, таких как сахарный диабет II типа, атеросклероз и сердечно-сосудистое заболевание.

Краткое описание настоящего изобретения

В настоящем документе раскрыты соединения, характеризующиеся структурной формулой

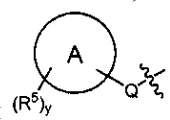


и их фармацевтически приемлемые соли,

где R^1 представляет собой H;

R^{17} представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-\text{NHC(O)}(C_1-C_2\text{-алкил})$, NR^8R^9 , $-\text{O}-(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-\text{O}-(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-\text{C(O)}(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-\text{S(O)}_2(C_1-C_2\text{-алкил})$, галогена, $-\text{CN}$;

Y^1 представляет собой N или CH;



T представляет собой

где Q представляет собой одинарную связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C(O)}-$ или $-\text{S(O)}_2-$; обозначенная "A" кольцевая система представляет собой фенил;

каждый R^5 независимо выбирают из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-NHC(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-C(O)NR^7R^9$, $-NR^8R^9$, $O(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $C(O)(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, галогена, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ и $-CN$;

у равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 и R^8 независимо выбирают из H и $-(C_1-C_3\text{-алкил})$;

каждый R^9 независимо выбирают из -H и $-(C_1-C_4\text{-алкил})$.

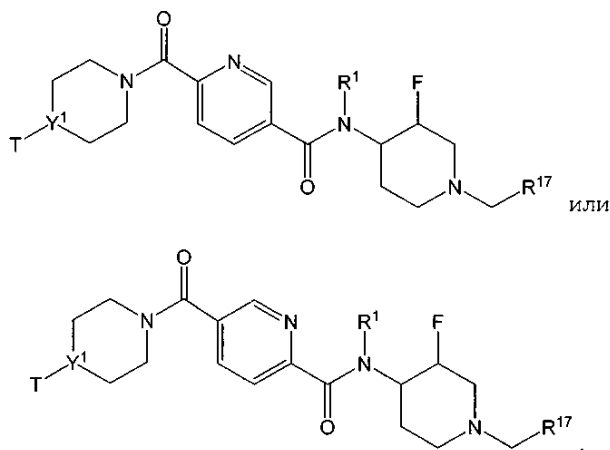
В настоящем документе также раскрыты фармацевтические композиции. Примеры таких композиций включают композиции, которые содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель, и раскрытые в настоящем документе соединения, фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту раскрытие настоящего изобретения включает способы модулирования метаболизма у субъектов. Соответственно, также раскрыты способы лечения метаболических нарушений с использованием раскрытых в настоящем документе соединений и фармацевтических композиций.

Согласно другому аспекту раскрытие настоящего изобретения включает способы модулирования метаболизма сфинголипидов, например модулирование метаболизма сфинголипидов путем передачи сигналов у субъектов. Согласно одному аспекту модулирование метаболизма сфинголипидов включает модулирование активности церамидазы, например, посредством положительной регуляции функции церамидазы. Соответственно, также раскрыты способы лечения связанных с церамидами заболеваний и нарушений с использованием раскрытых в настоящем документе соединений и фармацевтических композиций.

Подробное описание настоящего изобретения

Согласно одному аспекту раскрытие относится к соединениям, характеризующимся структурной формулой

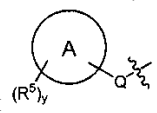


и их фармацевтически приемлемым солям,

где R^1 представляет собой H;

R^{17} представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-NHC(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, NR^8R^9 , $-O(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-S(O)_2(C_1-C_2\text{-алкил})$, галогена, $-CN$;

Y^1 представляет собой N или CH;



T представляет собой $(R^5)_y$ Q,

где Q представляет собой одинарную связь, $-CH_2-$, $-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(O)-$ или $-S(O)_2-$;

обозначенная "A" кольцевая система представляет собой фенил;

каждый R^5 независимо выбирают из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-NHC(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-C(O)NR^7R^9$, $-NR^8R^9$, $O(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $C(O)(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, галогена, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ и $-CN$;

у равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 и R^8 независимо выбирают из H и $-(C_1-C_3\text{-алкил})$;

каждый R^9 независимо выбирают из -H и $-(C_1-C_4\text{-алкил})$.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений не представляет собой

5-(4-(4-цианобензил)пиперазин-1-карбонил)-N-(1-(4-цианобензил)пиперидин-4-ил)пиколинамид;

N-(1-(4-цианобензил)пиперидин-4-ил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)пиколинамид;

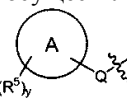
N-(1-(4-цианобензил)пиперидин-4-ил)-5-(4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиколинамид;

(S)-5-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил)-N-(1-(4-фторбензил)пирролидин-3-ил)пиколинамид;

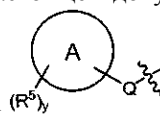
(S)-5-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил)-N-(1-(пиридин-4-илметил)пирролидин-3-ил)пиколинамид;
 (S)-5-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил)-N-(1-(4-цианобензил)пирролидин-3-ил)пиколинамид;
 N-(1-(4-хлорбензил)пирролидин-3-ил)-5-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил)пиколинамид или
 5-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-карбонил)-N-(1-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-3-ил)пиколинамид.

Согласно одному варианту осуществления, раскрытые в настоящем документе соединения не представляют собой соединения, раскрытые в Darwish et al., международная заявка на выдачу патента PCT/US10/22411, поданная 28 января 2010 г., которая включена во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления соединений указанных структурных формул,

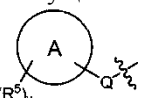
описанных выше, Т представляет собой , где Q представляет собой -C(O)- или -S(O)₂-, например, как описано ниже.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений

указанных структурных формул, описанных выше, Т представляет собой .

Согласно таким вариантам осуществления Q представляет собой -CH₂-, CH(CH₃)-.

Согласно определенным вариантам осуществления соединений указанных структурных формул,

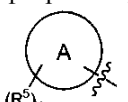
описанных выше, Т представляет собой , где Q представляет собой O.

Число заместителей, у, на обозначенной "А" кольцевой системе равно 0, 1, 2 или 3, например 1. Согласно одному варианту осуществления у не равно нулю и по меньшей мере один R⁵ представляет собой галоген, циано, -(C₁-C₃-галогеналкил), -O-(C₁-C₂-фторалкил), -(C₁-C₃-алкил), -O-(C₁-C₂-алкил), -C(O)-(C₁-C₂-алкил), -N₃, -SF₅, -NO₂.

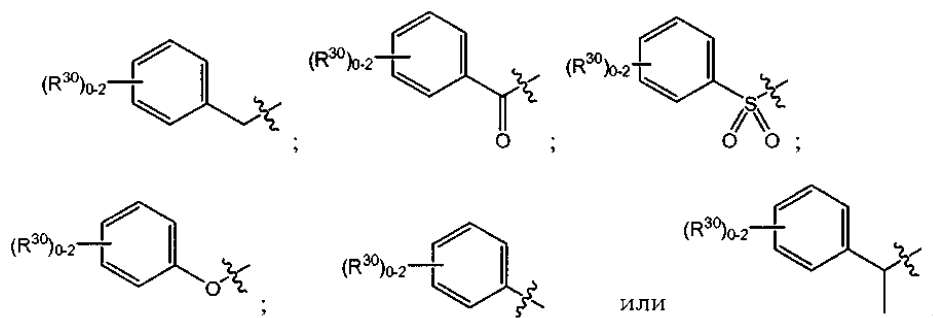
Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений указанных структурных формул, описанных выше, каждый R⁵ независимо выбирают из -(C₁-C₃-алкил), -(C₁-C₃-фторалкил) (например, дифторметил, трифторметил и т.п.), -NR⁸R⁹, -галогена, -N₃, -SF₅, -NO₂ и -CN, где каждый R⁷ и R⁸ независимо выбирают из H и -(C₁-C₃-алкил). Согласно определенным вариантам осуществления каждый R⁵ независимо представляет собой галоген (например, F, Cl), -CN, -NO₂, -N₃, -SF₅, -C(O)-NH₂.

Согласно одному варианту осуществления изобретения у равно 0. Согласно другому варианту осуществления у равно 1. Согласно другому варианту осуществления у равно 2.

В раскрытых в настоящем документе соединениях структурных формул, описанных выше, обозначенная "А" кольцевая система представляет собой фенил. Согласно одному варианту осуществления у равно 1 и R⁵ присоединен к фенилу в пара-положении относительно Q. Согласно одному варианту осуществления у равно 1 и R⁵ присоединен к фенилу в мета-положении относительно Q. Согласно определенным вариантам осуществления у равно 1 и R⁵ выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -(C₁-C₃-галогеналкил), -O-(C₁-C₂-фторалкил), -(C₁-C₃-алкил), -O-(C₁-C₂-алкил), -C(O)-(C₁-C₂-алкил), -C(O)O-(C₁-C₂-алкил), NO₂. R⁵ может представлять собой, например, -Cl, -F, циано, -N₃, SF₅, -C(O)NH₂, метокси, трифторметил, дифторметил, дифторметокси или трифторметокси. Согласно другому варианту

осуществления фрагмент  представляет собой 3,4-дигалогенфенил, 3,5-дигалогенфенил, 3-циан-5-метоксифенил, 4-циан-3-галогенфенил или 3-галоген-4-метоксифенил.

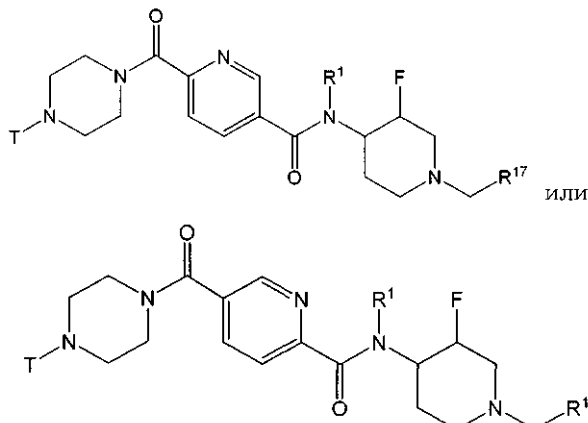
Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений структурных формул, описанных выше, фрагмент Т выбирают из группы, состоящей из



где каждый R^{30} независимо выбирают из -F, -Cl, -Br, -C(O)-NH₂, -C(O)N (C₁-C₂-алкил)₂, -NHCO(C₁-C₂-алкил), -N(C₁-C₂-алкил)(C₁-C₂-алкил), NH₂, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси, -NO₂, -SF₅, -N₃, -(NH)₀₋₁SO₂(C₁-C₂-алкил) и циано. Согласно определенным вариантам осуществления R^{30} не замещен на кольце фрагмента Т. Согласно другим вариантам осуществления один R^{30} замещен на кольце фрагмента Т, например, в пара-положении фенила, мета-положении фенила. Определенные конкретные химические названия фрагмента Т будут обнаружены специалистом в данной области техники в соединениях, описанных ниже применительно к табл. 1. Специалистам в данной области техники будет понятно, что комбинации таких фрагментов Т с другими подкомбинациями раскрытых в настоящем документе характерных признаков являются специально предусмотренными. Согласно таким определенным вариантам осуществления Q представляет собой одинарную связь, -CH₂-, -O-, -CH(CH₃)-, -C(O)- или -S(O)₂-.

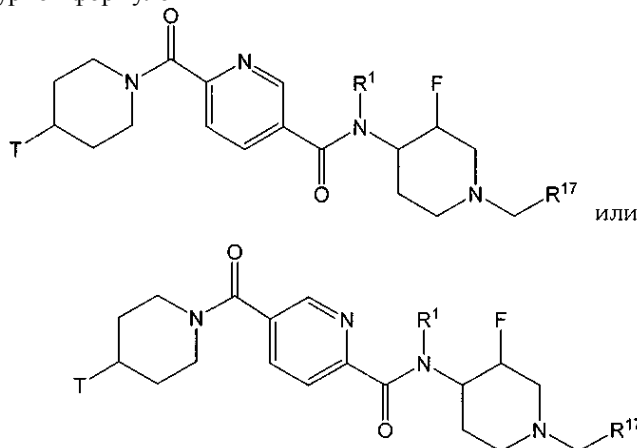
Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений структурных формул, описанных выше, R^{17} представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -(C₁-C₃-алкил), -(C₁-C₃-галогеналкил), -NHC(O)(C₁-C₂-алкил), NR⁸R⁹, -O-(C₁-C₂-алкил), -O-(C₁-C₂-фторалкил), -C(O)(C₁-C₂-алкил), -S(O)₂(C₁-C₂-алкил), -галогена, -CN.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения характеризуются структурной формулой



в которой R^1 , R^{17} и Т независимо определены, как описано выше применительно к структурным формулам, определенным выше.

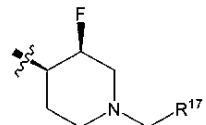
Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения характеризуются структурной формулой



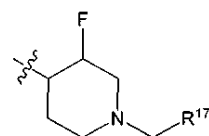
в которой R^1 , R^{17} и Т независимо определены, как описано выше применительно к структурным

формулам, определенным выше.

Согласно одному варианту осуществления фрагмент

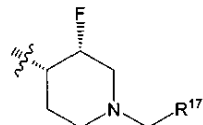


, где R¹⁷ определен выше.

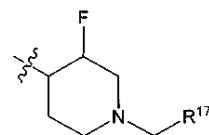


представляет собой

Согласно одному варианту осуществления фрагмент

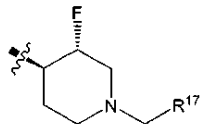


, где R¹⁷ определен выше.

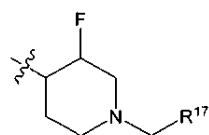


представляет собой

Согласно одному варианту осуществления фрагмент

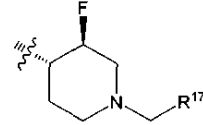


, где R¹⁷ определен выше.

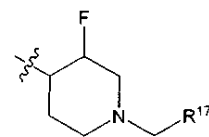


представляет собой

Согласно одному варианту осуществления фрагмент

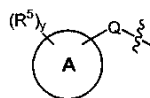


, где R¹⁷ определен выше.



представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления соединений, характеризующихся структурными



формулами, определенными выше, фрагмент

представляет собой пара(трифторметил)-

фенил, парафторфенокси, метаклорпарацанофенокси, паратрифторметилфенокси, мета,пара-дифторфенокси, метацианофенокси, параклорбензоил, 2-(парафторфенокси)этил, метаметоксифенил, метафторпараметоксибензил, параметилбензил, α,пара-дифторбензил, парафтор-α-гидроксибензил, 1-метил-1-фенилэтил, параклорфенил, парацианофенокси, бензолсульфонил, парафторбензолсульфонил, параметоксибензолсульфонил, бензил, парацианортметоксифенокси, параметоксибензоил, параметоксифенокси, бензоил, парафторбензоил, параметоксибензоил, фенокси, фенил, фенэтил, параметоксифенил, парафторфенил, парацианофенил, пара(трифторметил)бензил, параметоксибензил, парафторбензил, мета,мета-дифторбензил, паракарбамоилбензил, пара(пентафторсульфанил)бензил, пара(пентафторсульфанил)фенокси, пара(циклопропилсульфонил)фенокси, пара(циклопропилсульфонил)бензил, пара(метилсульфонил)бензил, пара(метилсульфонил)фенокси, пара(трифторметилсульфонил)фенокси, пара(трифторметилсульфонил)фенил, пара(метилсульфонил)фенил, пара(диметилкарбамоил)бензил, пара(изопропилсульфонил)фенил, пара(циклопропилсульфонил)фенил, параазидобензоил, орто,пара-дифторбензоил, орто,пара-дифторбензокси, мета,пара-дифторбензоил, парафторбензилокси, пара(трифторметилтио)фенокси, параацетиамидофенокси, метаацетиамидофенокси, параметоксиортонитрофенокси, пара(метилсульфинил)бензоил, пара(метилсульфонамидо)бензокси, паранитрофенокси, парааминофенокси или парацианобензил.

Примеры соединений в соответствии с указанной структурной формулой включают соединения, перечисленные в табл. 1. Указанные соединения могут быть получены в соответствии с описанными ни-

же общими схемами, например, с использованием методик, аналогичных описанным ниже в разделе "Примеры".

Таблица 1

№	Название	Структура
100	цис-1- (4-цианбензил) -3-фторпиперидин-4-ил) -5- (4- (4-фторбензил) пиперазин-1-карбонил) пиколинамид	
127	N- (цис-1- (4-хлорбензил) -3-фторпиперидин-4-ил) -5- (4- (4-фторбензил) пиперазин-1-карбонил) пиколинамид	
252	N- ((транс)) -1- (4-цианбензил) -3-фторпиперидин-4-ил) -5- (4- (4- (метилсульфонил) бензоил) -пиперидин-1-карбонил) пиколинамид	
253	N- ((транс)) -3-фтор-1- (4- (трифторметокси) бензил) -пиперидин-4-ил) -5- (4- (4- (метилсульфонил) бензоил) -пиперидин-1-карбонил) пиколинамид	
254	N- ((транс)) -1- (4-цианбензил) -3-фторпиперидин-4-ил) -5- (4- (4- (метилсульфонил) фенокси) -пиперидин-1-карбонил) пиколинамид	
255	N- ((транс)) -3-фтор-1- (4- (трифторметокси) бензил) -пиперидин-4-ил) -5- (4- (4- (метилсульфонил) фенокси) -пиперидин-1-карбонил) пиколинамид	
349	N- ((транс)) -1- (4-цианбензил) -3-фторпиперидин-4-ил) -6- (4- (4- метоксибензоил) пиперидин-1-карбонил) никотинамид	
350	N- ((транс)) -3-фтор-1- (4- (трифторметокси) бензил) -пиперидин-4-ил) -6- (4- (4- метоксибензоил) пиперидин-1-карбонил) никотинамид	

353	N-((транс)-3-фтор-1-(4-изопропоксибензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	
354	N-((транс)-1-(4-циан-3-фторбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	
451	N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-(трифторметилсульфонил)феноксипиперидин-1-карбонил)никотинамид	
452	N-((3R,4R)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	
453	N-((3S,4S)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	
454	N-((цис)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	
461	N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)-пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид	

Для упрощения, химические фрагменты определены и упоминаются по всему описанию изначально как одновалентные химические фрагменты (например, алкил и т.д.). Тем не менее, такие термины также используют для выражения соответствующих многовалентных фрагментов в соответствующих структурных случаях, понятных специалисту в данной области техники. Например, хотя "алкильный" фрагмент может относиться к одновалентному радикалу (например, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), в некоторых случаях двухвалентный связывающий фрагмент может представлять собой "алкил", при этом специалистам в данной области техники будет понятно, что алкил будет представлять собой двухвалентный радикал (например, C_2 алкилен $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ может быть описан как C_2 алкильная группа), что эквивалентно термину "алкилен". Подразумевается, что все атомы имеют свое нормальное число валентностей для образования связей (т.е. 4 для углерода, 3 для N, 2 для O и 2, 4 или 6 для S, в зависимости от степени окисления S). Атомы азота в раскрытых в настоящем документе соединениях могут быть гипервалентными, например, N-оксид или тетра-замещенная аммониевая соль.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" включает алкильные, алкенильные и алкинильные группы из запланированного числа атомов углерода, желательно, от 1 приблизительно до 12 атомов углерода (т.е. включая 1 и 12). Термин " $\text{C}_m\text{-C}_n$ -алкил" означает алкильную группу, содержащую от m до n атомов углерода (т.е. включая m и n). Термин " $\text{C}_m\text{-C}_n$ -алкил" означает алкильную группу, содержащую от m до n атомов углерода. Например, " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил" представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода. Алкил и алкильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными и, в зависимости от контекста, могут быть одновалентным радикалом или двухвалентным радикалом (т.е. алкиленовой группой). В случае алкила или алкильной группы, не со-

держат атомы углерода (т.е. "C₀алкил"), группа просто представляет собой одинарную ковалентную связь, если она является двухвалентным радикалом, или представляет собой атом водорода, если она является одновалентным радикалом. Примеры "алкила" включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-этилбутил, 3-гексенил и пропаргил. Если число атомов углерода не указано, то "алкил" или "алкильный" фрагмент содержит от 1 до 12 атомов углерода.

Примеры термина "фторалкил" включают фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, гексафторизопропил и т.п. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем документе соединений, каждый галогеналкил представляет собой фторалкил.

Раскрытые в настоящем изобретении соединения также могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "его фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, порученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Если соединение является основным, то соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот. Такие соли могут представлять собой, например, кислотно-аддитивные соли по меньшей мере одной из следующих кислот: бензолсульфоновая кислота, лимонная кислота, α-глюкогептоновая кислота, D-глюконовая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, фосфорная кислота, пропановая кислота, янтарная кислота, серная кислота, винная кислота (d, l или dl), тозилловая кислота (толуолсульфоновая кислота), валериановая кислота, пальмитиновая кислота, палмовая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, лауриновая кислота, уксусная кислота, адипиновая кислота, угольная кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, этилсукциновая кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота (муциновая кислота), D-глюкуроновая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гиппуровая кислота, изетионовая кислота (этанолсульфоновая кислота), лактобионовая кислота, малеиновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пивалевая кислота, терефталевая кислота, тиоциановая кислота, холевая кислота, n-додецилсульфат, 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, масляная кислота, ундециленовая кислота, аскорбиновая кислота, (+)-камфорная кислота, d-камфоросулфоновая кислота, дихлоруксусная кислота, этансульфоновая кислота, муравьиная кислота, гидроиодистая кислота, бромисто-водородная кислота, соляная кислота, метансульфоновая кислота, никотиновая кислота, азотная кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пикриновая кислота, L-пироглутаминовая кислота, сахарин, салициловая кислота, гентициновая кислота и/или 4-ацетамидобензойная кислота.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, также могут быть представлены в виде N-оксидов.

Раскрытые в настоящем документе соединения, соли, пролекарства и N-оксиды могут быть представлены, например, в форме сольватов или гидратов.

Соединения могут быть исследованы на связывание с рецептором мембраносвязанного адипонектина путем проведения анализа на конкурентное связывание с адипонектином. Согласно одной такой методике, мембрану клеток HEK 293 наносят на планшет COSTAR 384, который затем блокируют 1% казеином. Меченый полигистидином глобулярный адипонектин и тестируемое соединение инкубируют с мембраной в буфере HEPES. Несвязанные лиганды смывают и определяют уровень связывания адипонектина с использованием конъюгированного с пероксидазой хрена антиполигистидина. Соединения, которые конкурируют со связыванием адипонектина с мембраной (т.е. дают сниженный сигнал по сравнению с контролем, осуществленным без тестируемого соединения), могут быть выбраны как удачные и подвергнуты дополнительному скринингу с использованием ниже описанных функциональных методов анализа для определения агонистов рецептора адипонектина.

Метод анализа In-cell western может проводиться для демонстрации активации метаболического пути AMPK в клетках печени человека глобулярным адипонектином с использованием глутатион-S-трансферазы (GST). Активность AMPK может быть измерена по относительной концентрации фосфорилированной ацетил-КоА-карбоксилазы, которая является одним из продуктов AMPK. Увеличение pACC коррелирует с увеличением скорости окисления жирных кислот.

Соединения структурных формул (I)-(LXXXVI) могут быть введены, например, перорально, местно, парентерально, при помощи ингаляции или спрея, или ректально в стандартных лекарственных формах, содержащих один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Используемый в настоящем документе термин "парентерально" включает чрескожную, подкожную, интраваскулярную (например, внутривенную), внутримышечную или интратекальную инъекционную или инфузионную методики и т.п.

Фармацевтические композиции могут быть составлены с использованием раскрытых в настоящем документе соединений. Например, согласно одному варианту осуществления, фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и соединение, описанное выше применительно к структурным формулам (I)-(LXXXVI).

В фармацевтических композициях, раскрытых в настоящем документе, одно или несколько соединений структурных формул (I)-(LXXXVI) могут присутствовать совместно с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или наполнителями и, при желании, с другими активными ингредиентами. Фармацевтические композиции, содержащие соединения структурных формул (I)-(LXXXVI), могут находиться в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, лепешек, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров.

Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым подходящим способом приготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусоароматизаторов, красителей и консервантов, с целью получения фармацевтически привлекательных и приятных препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые подходят для производства таблеток. Такими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; средства для грануляции и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например, крахмал, желатин или акация, и смазывающие вещества, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не содержать покрытия или могут быть снабжены покрытием посредством известных методик. В некоторых случаях такие покрытия могут быть приготовлены посредством подходящих методик для задержки разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым пролонгированного действия в течение большего периода времени. Например, может быть использовано вещество для временной задержки, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция и каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде пастилок.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с наполнителями, подходящими для приготовления водных суспензий. Такими наполнителями могут быть вещества, способствующие суспендированию, например карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации; способствующие диспергированию вещества или увлажнители, такие как природный фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами, например стеарат полиоксиэтилена, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например моноолеат полиэтиленсорбитана. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил- или н-пропилпарагидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько вкусоароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть приготовлены посредством суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители и вкусоароматизаторы для получения приятных пероральных препаратов. Указанные композиции могут быть защищены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси со способствующим диспергированию веществом или увлажнителем, способствующим суспендированию веществом и одним или несколькими консервантами. Подходящие способствующие диспергированию вещества или увлажнители или способствующие суспендированию вещества представлены примерами веществ, уже упомянутых выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, вкусоароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции также могут находиться в форме эмульсий типа "масло-в-воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть природные камеди, например камедь акации или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации упомянутых неполных эфиров с этиленоксидом, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии также могут содержать подсластители и вкусоароматизаторы.

В состав сиропов и эликсиров могут быть включены подсластители, например глицерин, пропи-

ленгликоль, сорбит, глюкоза или сахароза. Такие лекарственные формы также содержат смягчающее вещество, консервант, вкусоароматизатор и красители. Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих способствующих диспергированию веществ или увлажнителей и способствующих суспендированию веществ, таких как упомянутые выше. Стерильный инъеклируемый препарат также может представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых основ и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспендирования могут быть использованы стерильные жирные масла. С этой целью может быть использовано любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъекционных препаратов находят свое применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

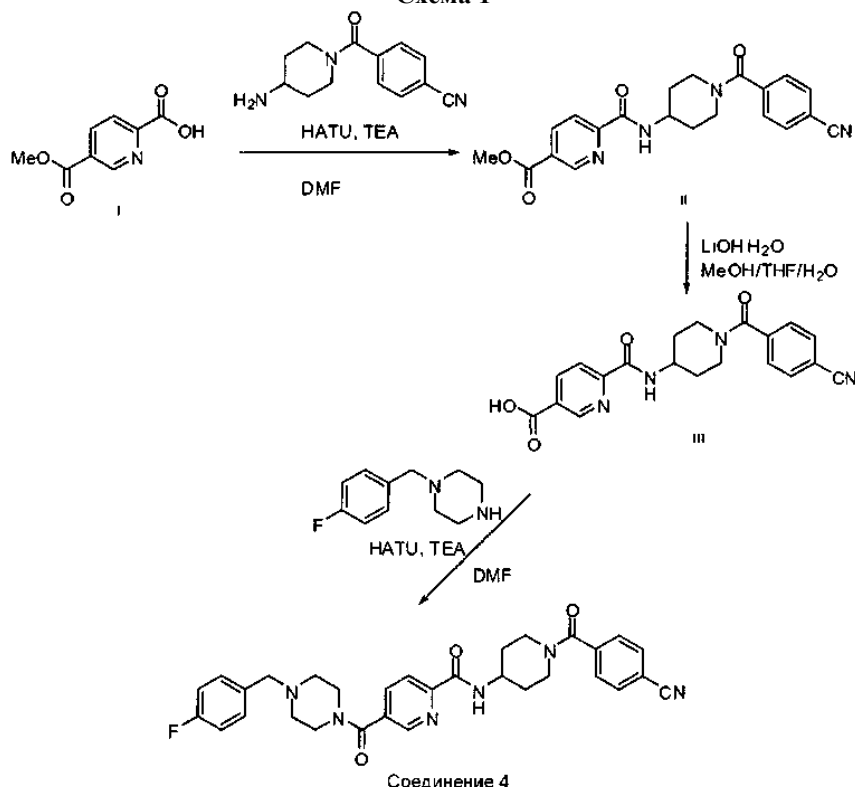
Соединения структурных формул, определенных выше, могут быть включены в состав лосьонов, масел или порошков для нанесения на кожу в соответствии с определенными описанными ниже способами.

Соединения структурных формул, определенных выше, также могут быть введены в форме суппозитория, например, для ректального введения лекарства. Указанные композиции могут быть приготовлены путем смешивания соединения с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре, и который поэтому будет размягчаться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такие вещества включают какао-масло и полиэтиленгликоли.

Соединения структурных формул, определенных выше, также могут быть введены парентерально в стерильной среде. В зависимости от используемой основы и концентрации лекарство может быть как суспендировано, так и растворено в основе. Предпочтительно, в основе могут быть растворены адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные вещества.

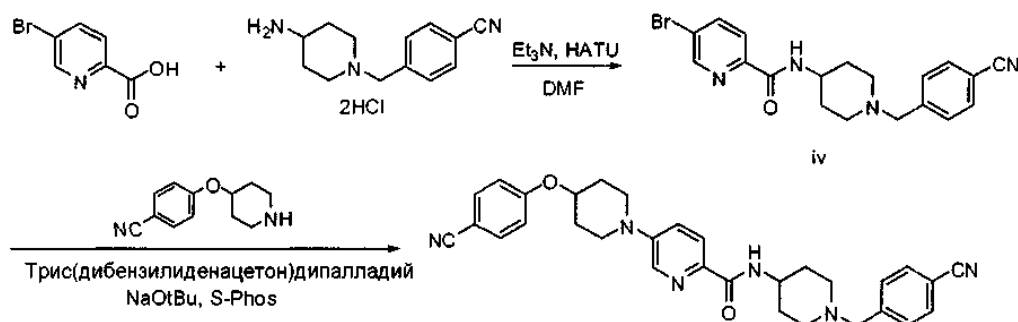
Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены с использованием способов, известных специалисту в данной области техники, и как описано в настоящем документе. Например, соединения структурной формулы, определенной выше, могут быть получены в соответствии со схемами 1-6, представленными ниже, или аналогичными схемами синтеза.

Схема 1



Применительно к схеме 1, сложный монометиловый эфир пиридиндикарбоновой кислоты (i), например, сочетают с амином (в этой схеме, замещенный 1-бензоилпиперидин-4-амин) с получением карбоксиметил-замещенного пиридинкарбоксамида (ii). Сложный эфир омыляют с получением соответствующей карбоновой кислоты (iii), которую затем сочетают с подходящим амином (в этом случае, замещенный 1-бензилпиперазин) с получением соединения 4.

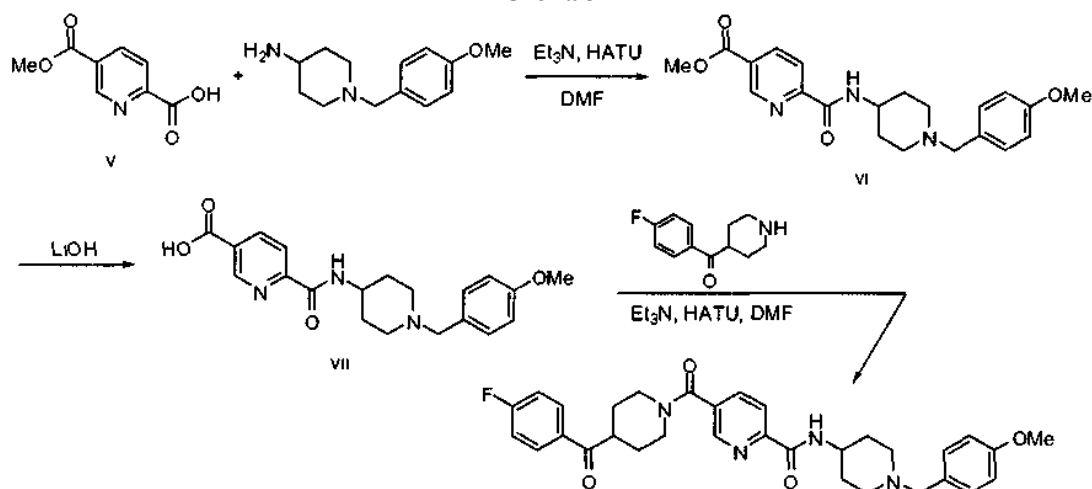
Схема 2



Соединение 17

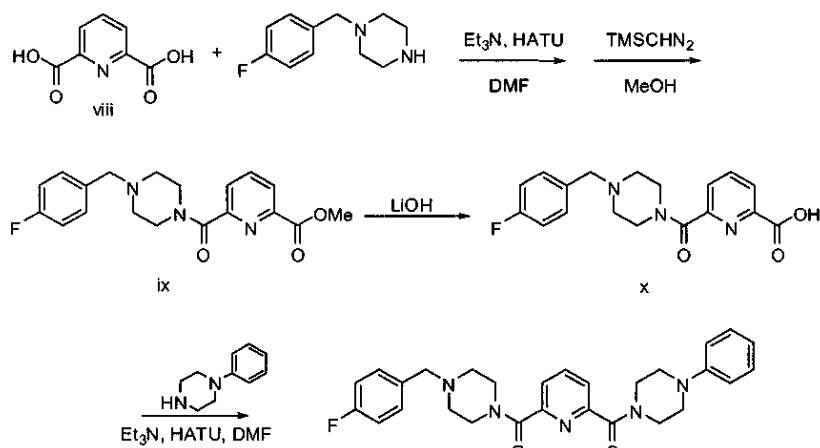
Применительно к схеме 2, бромпиридиндикарбоновую кислоту, например, сочетают с амином (в этой схеме, замещенный 1-бензилпиперидин-4-амин) с получением бромзамещенного пиридинкарбоксамида (iv), который затем сочетают с подходящим амином (в этом случае, замещенный 4-феноксипиперидин) с использованием палладиевого катализатора с получением соединения 17.

Схема 3



Применительно к схеме 3, сложный монометилвый эфир пиридинкарбоновой кислоты (v), например, сочетают с амином (в этой схеме, замещенный 1-бензилпиперидин-4-амин) с получением карбоксиметил-замещенного пиридинкарбоксамида (vi). Сложный эфир омыляют с получением соответствующей карбоновой кислоты (vii), которую затем сочетают с подходящим амином (в этом случае, замещенный 4-бензоилпиперидин) с получением соединения 160.

Схема 4

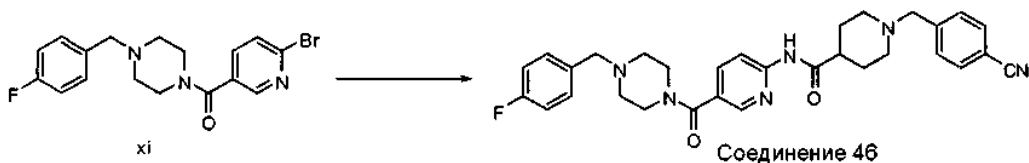


Соединение 94

Применительно к схеме 4, пиридиндикарбоновую кислоту (viii), например, сочетают с одним эквивалентом амина (в этой схеме, замещенный 1-бензилпиперизин), затем с метанолом и триметилсилилдиазометаном с получением карбометоксизамещенного пиридинкарбоксамида (ix), который омыляют с получением замещенного карбоновой кислотой пиридинкарбоксамида (x). Амин (в этом случае, 1-фенилпиперазин) сочетают с замещенным карбоновой кислотой пиридинкарбоксамидом (x) с получением

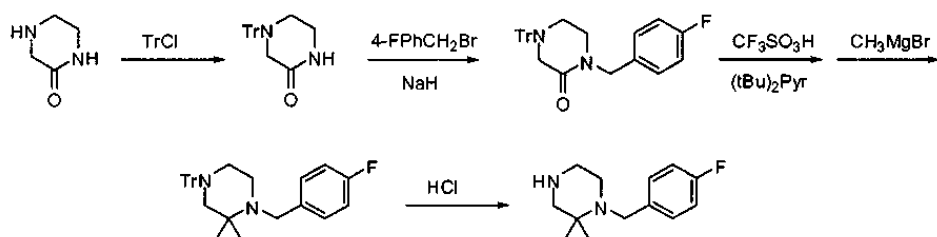
ем соединения 94.

Схема 5



Применительно к схеме 5, бромпиридинкарбоксамид (xi) сочетают с замещенным 1-бензилпиперидин-4-карбоксамидом с использованием палладиевого катализатора с получением соединения 46. Реакции этого общего типа описаны более подробно, например в Wrona, Iwona E. et al., *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75(9), 2820-2835.

Схема 6



На схеме 6 описано получение, которое может быть использовано для получения гем-диметилпиперазинов для использования в приготовлении соединений, аналогичных соединению 125. Пиперазин-2-он отдельно защищают трифенилхлорметаном, а затем сочетают с подходящим бромидом (в этой схеме, замещенный бензилбромид) с получением защищенного по 4-положению 1-(замещенный бензил)пиперазин-2-она. Оксо преобразуют до гем-диметила с использованием реакции Гриньяра, затем удаляют трифенилметил с получением целевого гем-диметилпиперазина. Подробности представлены ниже в разделе "Примеры" и в Xiao, K-J.; Luo, J-M.; Ye, K-Y.; Wang, Y.; Huang, P-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 3037-3040.

Специалист в данной области техники может модифицировать последовательности реакций в схемах 1-6 для соответственного получения желаемой целевой молекулы. Разумеется, что в конкретных ситуациях специалист в данной области техники будет использовать различные реагенты для оказания влияния на одну или несколько отдельных стадий или применять защищенные варианты некоторых из заместителей. Кроме того, специалисту в данной области техники следует понимать, что соединения структурных формул, определенных выше, могут быть синтезированы с использованием совершенно различных путей.

Соединения, подходящие для использования в раскрытых фармацевтических композициях, включают соединения согласно табл. 1, представленной выше. Указанные соединения могут быть получены в соответствии с описанной выше общей схемой, например, с использованием методики, аналогичной описанной ниже в разделе "Примеры".

Не имея намерения быть связанными какой-либо теорией, авторы изобретения предполагают, что соединения структурных формул, определенных выше, активируют метаболический путь АМРК. Активация метаболического пути АМРК дает эффект увеличения усвоения глюкозы, снижения синтеза гликогена и увеличения окисления жирных кислот, снижая тем самым концентрацию гликогена, внутриклеточных триглицеридов и жирных кислот и обуславливая увеличение чувствительности к инсулину. Поскольку они активируют метаболический путь АМРК, соединения структурных формул, определенных выше, также должны ингибировать воспалительные процессы, которые возникают на ранних фазах атеросклероза. Соответственно, соединения структурных формул, определенных выше, могут быть применимы для лечения сахарного диабета II типа и для лечения и профилактики атеросклероза, сердечно-сосудистого заболевания, ожирения и неалкогольной жировой дистрофии печени.

Согласно одному аспекту и без ограничения теорией соединения согласно настоящему изобретению обладают способностью активировать АМРК путем связывания с рецептором адипонектина, действуя в качестве эффективных миметиков адипонектина. Адипонектин представляет собой белковый гормон, экспрессирующийся исключительно в жировой ткани и секретируемый из нее, и является наиболее широко распространенным белком, специфичным для жировой ткани. Адипонектин участвует в модуляции содержания глюкозы и метаболизме липидов в чувствительных к инсулину тканях. Сниженные уровни циркулирующего адипонектина были обнаружены при некоторых инсулин-резистентных состояниях, таких как ожирение и сахарный диабет II типа, а также у пациентов с заболеванием коронарных артерий, атеросклерозом и артериальной гипертензией. Уровни адипонектина прямо коррелируют с чувствительностью к инсулину, уровнями HDL (липопротеин высокой плотности) и стимулированной инсулином утилизацией глюкозы и обратно коррелируют с ожирением и уровнями глюкозы, инсулина и триглицерида. Тиазолидиндионовые лекарства, которые усиливают чувствительность к инсулину путем

активации активируемого пролифератором пероксисом рецептора у, увеличивают продукцию эндогенного адипонектина у людей.

Адипонектин связывается со своими рецепторами в печени и скелетных мышцах и активирует тем самым метаболический путь AMPK. По аналогии, согласно одному аспекту соединения согласно настоящему изобретению действуют в качестве агонистов адипонектинового рецептора. Адипонектиновые рецепторы 1 и 2 представляют собой мембраносвязанные белки, обнаруживаемые в скелетных мышцах и ткани печени.

Соответственно, другой аспект раскрытия настоящего изобретения относится к способу активации метаболического пути AMPK. Согласно этому аспекту способ активации метаболического пути AMPK в клетке включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше, такого как соединение одной из формул, описанной выше.

Согласно одному варианту осуществления, способ увеличения окисления жирных кислот в клетке включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше. Ацетил-КоА-карбоксилаза (АСС) катализирует преобразование малонил-КоА, мощного ингибитора окисления жирных кислот; фосфорилирование АСС существенно снижает ее каталитическую активность, снижая тем самым концентрацию малонил-КоА и увеличивая скорость окисления жирных кислот. Поскольку соединения, раскрытые в настоящем документе, могут увеличивать скорость фосфорилирования АСС, они могут уменьшать ингибирование окисления жирных кислот и увеличивать тем самым его суммарную скорость.

Согласно другому варианту осуществления, способ снижения концентрации гликогена в клетке включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше.

Согласно другому варианту осуществления, способ снижения усвоения глюкозы в клетке включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше.

Согласно другому варианту осуществления, способ снижения уровней триглицеридов у субъекта включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше.

Согласно другому варианту осуществления, способ увеличения чувствительности к инсулину у субъекта включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше.

Соответственно, соединения и композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы при лечении целого ряда метаболических нарушений. Например, согласно одному варианту осуществления, способ лечения сахарного диабета II типа у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции, описанной выше. Согласно другому варианту осуществления, способ лечения или профилактики атеросклероза или сердечно-сосудистого заболевания у субъекта включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше, такого как соединение одной из формул, определенных выше.

Как описано выше, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут действовать в качестве активаторов метаболического пути AMPK. Соответственно, согласно другому варианту осуществления, способ охватывает модулирование метаболического пути AMPK (как *in vitro*, так и *in vivo*) посредством приведения клетки в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, или композицией, описанными выше, или введения соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции, описанных выше, млекопитающему (например, человеку) в количестве, достаточном для модулирования активности AMPK и изучения индуцированных тем самым эффектов. Такие способы применимы для исследования метаболического пути AMPK и его роли в биологических механизмах и болезненных состояниях как *in vitro*, так и *in vivo*.

Согласно определенным вариантам осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, воздействуют на липидные сигнальные пути. Например, согласно определенным вариантам осуществления, соединения повышают активность церамидазы. Церамид является основным участником метаболизма сфинголипидов и ближайшим предшественником сфингомиелинов и гликосфинголипидов, а также биоактивных продуктов сфингозина и сфингозин-1-фосфата. Кроме того, эндогенный церамид сам по себе опосредует, по меньшей мере, частично действия целого ряда стимулов на дифференцировку, апоптоз и супрессию роста клеток. Церамид деацилируется церамидазой с образованием сфингозина, который, в свою очередь, фосфорилируется сфингозинкиназой до сфингозин-1-фосфата.

Было показано, что повышенные уровни церамида индуцируют апоптоз, дифференцировку и старение клеток. Кроме того, повышенные уровни церамида ассоциированы с целым рядом заболеваний и нарушений, включая, например, болезнь Баттена, воспалительные заболевания кишечника, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, лихорадку, катаболизм белков и/или жировое истощение, ассоциированную с воспалительными или метаболическими заболеваниями печени гепатоспленомегалию,

эндомиокардит, активацию эндотелиальных клеток и лейкоцитов, тромбоз капилляров, вызванный инфекционными агентами менингоэнцефалит, осложнения при трансплантации органов, ревматоидный артрит и заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, гипертиреоз, повреждение излучением/химиотерапевтическими средствами и синдром хронического переутомления.

Активация функции церамидазы (и, следовательно, снижение концентрации церамида) может быть использована для лечения нарушений с недостаточной пролиферацией (ростом) клеток или нарушений, при которых пролиферация клеток наоборот является желаемой, например, дегенеративные нарушения, дефициты роста, лезии, физическая травма, и заболеваний, при которых церамид аккумулируется в клетках, таких как болезнь Фабри. Другие нарушения, при которых активация церамидазы может быть полезна, включают нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз, и нарушения старения, такие как иммунная дисфункция, а также перечисленные выше нарушения, связанные с повышенными уровнями церамида.

Соединения, соли, описанные в настоящем документе, могут быть введены, например, млекопитающему-хозяину для замедления клеточных ответов, ассоциированных с активацией опосредованного церамидом пути передачи сигналов. Соединения могут быть применимы, например, для обеспечения защиты от клеточного старения или апоптоза, возникающих в результате травмы (например, лучевой дерматит) и старения (например, кожи или других органов).

Другой вариант осуществления представляет собой способ активации функции церамидазы в клетке (как *in vivo*, так и *in vitro*), причем способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше, такого как соединение одной из формул, описанных выше.

Согласно другому варианту осуществления, способ снижения концентрации церамида в клетке (как *in vivo*, так и *in vitro*) включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше, такого как соединение одной из формул, описанных выше.

Согласно другому варианту осуществления, способ ингибирования активированных церамидом ответов на стимулы в клетке (как *in vivo*, так и *in vitro*) включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции, описанных выше. Стимулы могут представлять собой, например, стимулы для клеточного старения и/или апоптоза.

Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, при котором пролиферация клеток является недостаточной или желаемой у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции такого соединения, описанного выше. Различные отвечающие данному применению заболевания и нарушения описаны выше.

Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с повышенными уровнями церамида у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции, описанных в настоящем документе. Различные отвечающие данному применению заболевания и нарушения описаны выше. Согласно определенным вариантам осуществления, уровень церамида у субъекта превышает приблизительно $50 \text{ пмоль}/10^6$ клеток.

Кроме того, поскольку некоторые лекарства могут индуцировать высокие уровни церамида, описанные в настоящем документе соединения соли, могут быть эффективно введены совместно с такими лекарствами с целью улучшения, по меньшей мере, частично такого эффекта. Например, согласно определенным вариантам осуществления, эффективное количество соединения, фармацевтически приемлемой соли, или композиции, описанных в настоящем документе, вводят совместно с кортикостероидом (например, дексаметазоном), противовоспалительным средством (например, индометацином), противовирусным средством (например, интерфероном), иммуносупрессантом (например, циклоспорином), химиотерапевтическим средством (например, адриамицином) и иммуностимулятором (например, иммуноглобулином или вакциной) или эндокринологическим средством (например, метимазолом). Специалисту в данной области техники будет понятно, что совместное введение предполагает не только введение в одно и то же время, но также введение в разное время, но с перекрывающимися во времени фармакологическими эффектами.

Другой вариант осуществления представляет собой способ снижения эффекта старения кожи субъекта, причем способ включает приведение кожи в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, или композицией, описанными в настоящем документе.

Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения или профилактики лучевого дерматита у субъекта, причем способ включает приведение кожи в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, или композицией, описанными в настоящем документе.

Для определения и отбора терапевтических соединений для применения в лечении ассоциированных с церамидом состояний, клетки (или внутриклеточные компоненты, такие как микросомы), которые не были подвергнуты воздействию вызывающим старение или апоптоз средством (например, цитокины, такие как TNF- α , или экзогенные стимулы, такие как повышение температуры, облучение или химиче-

ские вещества), обрабатывают таким средством и тестируемым соединением. Ингибирование старения или апоптоза измеряют как функцию клеточного роста. Специалист в данной области техники будет знаком с методиками для получения таких измерений.

Например, ингибирование старения клеток может быть измерено после удаления сыворотки от зависимых от сывороточных факторов клеток. Многие типы клеток зависят от сывороточных факторов роста. Поэтому удаление сыворотки от таких клеток обеспечивает модель для оценки способности соединений модулировать клеточные ответы на опосредованную церамидом внутриклеточную передачу сигналов. В частности, удаление сыворотки из культур зависимых от сывороточных факторов клеток вызывает увеличенные внутриклеточные уровни эндогенного церамида, а также может увеличивать внутриклеточные уровни эндогенного диацилглицерина (см., например, Jayadev, et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052 (1995)). Для оценки ингибирующего эффекта соединений, описанных в настоящем документе, на ассоциированные с церамидом состояния *in vitro* может быть использована модель удаления сыворотки. Конкретно, клетки 3T3 фибробластов могут высеваться в 96-луночные титрационные микропланшеты в DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Клетки инкубируют до 90% степени смыкания монослоя. Среду удаляют, клетки промывают и повторно инкубируют в DMEM без сыворотки. В лунки добавляют тестируемое соединение в различных концентрациях (например, 0,4, 40 или 40 мкМ) и церамид, способный к проникновению в клетки (например, 0,5 или 10 мкМ). После 24 ч инкубации, в каждую лунку добавляют 0,5 мкКи [³H]тимидина на 2 ч. Синтез ДНК в тестируемой популяции клеток оценивают общепринятыми методиками для определения встраивания [³H]тимидина. Результаты этого метода анализа могут быть использованы для установления ингибирующей активности тестируемого соединения на старение клеток.

Ингибирование апоптоза клеток может быть определено, например, с использованием стимуляции CD95. Связывание с поверхностным клеточным рецептором CD95 (также известным как антиген Fas/Apo-1) запускает апоптоз клеток. DX2 представляет собой функциональное анти-FAS (CD95) антитело, которое при связывании с CD95 будет активировать катализируемый сфингомиелиназой гидролиз сфингомиелина и выработку церамида (применительно к DX2, см. Cifone, et al., J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)). Таким образом, связывание с CD95 представляет собой модель индукции апоптоза посредством сфингомиелинового пути передачи сигналов. Для оценки ингибирующего эффекта соединений, раскрытых в настоящем документе, на опосредованный церамидом апоптоз клеток, Т-лимфоциты человека (Jurkat) суспендируют в количестве 2×10^6 клеток/мл в RPMI-1640 с добавлением инсулина, трансферрина, селена и глутамин. После инкубации в течение 2 ч при комнатной температуре с тестируемым соединением, пентоксифиллином или контрольным соединением (Ro-1724), в каждую суспензию добавляют 25 нг/мл анти-FAS антител. Еще через 2 часа апоптоз клеток измеряют как функцию числа клеток (подсчитанных на гемоцитометре), которые не включали витальный краситель эритрозин В. Результаты эксперимента могут быть использованы для установления ингибирующей апоптоз активности тестируемого соединения.

Для оценки эффекта ингибирования соединениями, раскрытыми в настоящем документе, гибели лимфоцитов человека, лимфоциты периферической крови человека выделяют из нормальной крови человека и отделяют моноциты путем адгезии на пластиковую подложку. Затем, лимфоциты культивируют в среде RPMI-1640 с 10% аутологичной плазмы при начальной концентрации 2×10^6 клеток/мл. Образцы клеток разделяют на аликвоты, и инкубируют одну половину образцов с тестируемым соединением или с 6,7-диметокси-1 (2Н)-изохинолином (Aldrich) в течение четырех суток. Оставшуюся половину образцов оставляют покоящимися в течение четырех суток. Спустя четверо суток, жизнеспособность клеток определяют в гемоцитометре по невключению красителя эритрозина В. Результаты эксперимента могут быть использованы для установления ингибирующей апоптоз лимфоцитов человека активности тестируемого соединения по сравнению с необработанными лимфоцитами.

Церамид-активируемая протеинкиназа (СаРК) представляет собой белок массой 97 кДа, который является исключительно мембраносвязанным и, предположительно, участвует в сфингомиелиновом пути передачи сигналов. В частности, считается, что СаРК опосредует фосфорилирование пептида, полученного из аминокислотной последовательности рецептора эпидермального фактора роста вокруг Thr⁶⁶⁹ (т.е. аминокислоты 663-681). Этот сайт также распознается митоген-активируемой киназой MAP (также известной как семейство киназ, регулируемых внеклеточными сигналами). Таким образом, влияние соединений, раскрытых в настоящем документе, на активность СаРК в клетках может быть показательным для эффекта, который соединения оказывают на сфингомиелиновый путь передачи сигналов. Соответственно, клетки Jurkat суспендируют в количестве 2×10^6 клеток/мл в среде RPMI-1640, как описано выше применительно к эксперименту с апоптозом клеток. После инкубации в течение 2 ч, в каждую суспензию добавляют или тестируемое соединение, или 20 мкМ церамида или 25 нг/мл анти-FAS антитела DX2, и инкубируют в течение 15 мин. После центрифугирования и промывания, клетки по отдельности гомогенизируют в гомогенизаторе Даунса. Уровни церамидкиназы в каждом тестируемом образце могут быть исследованы, как описано в документе Liu, et al., J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994), который включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки. Вкратце, при помощи ультрацентри-

фугирования и прогона в 10% PAGE геле из каждого тестируемого образца гомогената обработанных клеток выделяют мембранную фракцию. Гель промывают гуанидин-HCl и ренатурируют в HEPES буфере. Затем, к гелю добавляют [32 P]-АТФ и оставляют на 10 мин. После этого гель тщательно промывают 5% ТСА. Автофосфорилированную киназу определяют методом автордиографии. Результаты этого метода анализа могут быть использованы для установления ингибирующего действия соединений, раскрытых в настоящем документе, на СаРК.

Активность церамидазы можно измерить различными способами. Например, полученный от субъекта образец или образец клеток может быть исследован *in vitro* на содержание РНК или белков, структуру и/или активность экспрессирующей церамидазу РНК или белка. Таким образом, могут быть применены многие стандартные в данной области техники способы, включая без ограничения методы анализа фермента церамидазы.

Уровни церамида в клетках могут мониторироваться напрямую, или посредством непрямого мониторинга концентраций метаболитов церамида в клетке. Например, уровни церамида могут быть напрямую измерены путем изолирования лимфоцитов периферической крови субъекта. Клетки центрифугируют для удаления супернатанта, и удаляют из сгустка клеток липиды. Органическую фазу, содержащую церамид, можно исследовать с использованием метода анализа киназной активности диацилглицеразы при фосфорилировании церамида, подтверждаемой далее методом автордиографии. Способы осуществления методов анализа киназной активности диацилглицеразы описаны, например, в документах Cifone, M.G. et al., *J. Exp. Med.*, 180(4), 1547-52 (1993), Jayadev et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 2047-2052 (1995), и Perry, D.K. et al., *Methods Enzymology*, 312, 22-31 (2000), каждый из которых включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Раскрытые в настоящем документе активирующие АМПК соединения применимы для увеличения метаболической эффективности, например, посредством увеличения оксидативной емкости, выносливости и аэробной нагрузки волокон. В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения и регуляции нарушений митохондриальной функции, включая без ограничения непереносимость физической нагрузки, синдром хронической усталости, мышечную слабость, миоклонию, миоклоническую эпилепсию, такую как ассоциированную с синдромом разорванных красных волокон, синдром Кирнса-Сейра, синдром Ли, синдром митохондриальной энцефалопатии с лактацидозом и инсультотипными эпизодами (MELAS) и инсультотипные эпизоды. Раскрытые соединения также применимы для лечения мышечных дистрофических состояний, таких как мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера и атаксия Фридрейха.

Раскрытые в настоящем документе активирующие АМПК соединения также действуют, снижая окислительный стресс и вторичные эффекты такого стресса. Многие заболевания, включая некоторые из перечисленных выше, характеризуются вторичными эффектами, обусловленными повреждением вследствие избыточного окислительного стресса, которое может подвергаться лечению с использованием соединений, раскрытых в настоящем документе. Например, повреждение свободными радикалами вовлечено в неврологические нарушения, такие как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига) и болезнь Альцгеймера. Дополнительные заболевания, при которых происходит чрезмерное повреждение свободными радикалами, как правило, включают гипоксические состояния и ряд других нарушений. В частности, такие нарушения включают ишемию, ишемическое реперфузионное повреждение (такое как коронарное или церебральное реперфузионное повреждение), миокардиальную ишемию или инфаркт, цереброваскулярные повреждения (такие как тромбоэмболический или геморрагический инсульт), которые могут привести к ишемии головного мозга, операционную ишемию, травматическое кровотечение (например, гиповолемический инсульт, который может привести к гипоксии или аноксии ЦНС), реанимационное повреждение, травму спинного мозга, воспалительные заболевания, аутоиммунные нарушения (такие как ревматоидный артрит или системная красная волчанка), синдром Дауна, болезнь Галлервордена-Шпатца, хорея Хантингтона, болезнь Вилсона, диабетическую ангиопатию (такую как болезнь периферических сосудов или дегенерация сетчатки), увеит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), включая хронический бронхит и эмфизему, бронхиальную астму, неоплазию, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника и панкреатит. Повреждение свободными радикалами также вовлечено в ряд возрастных нарушений, в частности офтальмологических состояний, таких как катаракты или возрастная макулярная дистрофия.

В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения неврологических нарушений, ассоциированных со сниженной митохондриальной функцией, окислительным стрессом или обоими. Например, болезнь Альцгеймера, деменция или болезнь Паркинсона могут подвергаться лечению с использованием активирующих АМПК соединений согласно настоящему изобретению.

Метаболическая эффективность усиливается раскрытыми активирующими АМПК соединениями. Поэтому, соединения могут быть введены субъекту для увеличения эффективности физических упражнений и спортивной подготовки. Кроме того, состояния, включающие без ограничения гипоксические состояния, стенокардию, коронарную ишемию и органные повреждения на фоне закупорки коронарного сосуда, перемежающуюся хромоту, мультиинфарктную деменцию, инфаркт миокарда, инсульт, высотную болезнь и сердечную недостаточность, включая хроническую сердечную недостаточность, могут

подвергаться лечению с использованием раскрытых соединений.

Воспалительные нарушения и эффекты могут подвергаться лечению с использованием соединений согласно настоящему изобретению. Например, согласно первому аспекту соединения согласно настоящему изобретению особенно применимы для лечения воспаления легких, такого как вовлеченного в бронхиальную астму, COPD и отторжение трансплантата. По аналогии, соединений согласно настоящему изобретению применимы для снижения органного воспаления, особенно ассоциированного с макрофагами воспаления, такого как воспаление почек, печени и других органов. Противовоспалительная активность раскрытых в настоящем документе соединений может быть оценена специалистом в данной области техники, например, по ответу смешанной культуры лимфоцитов *in vitro*.

Соответственно, один аспект раскрытия относится к способу лечения или уменьшения интенсивности нарушения или состояния, ассоциированного с окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, повреждением свободными радикалами и/или метаболической недостаточностью у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия настоящего изобретения относится к способу лечения или уменьшения интенсивности нарушения митохондриальной дисфункции у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше. Согласно определенным вариантам осуществления, нарушение выбирают из группы, состоящей из непереносимости физической нагрузки, синдрома хронической усталости, мышечной слабости, миоклонии, миоклонической эпилепсии (такой как ассоциированная с синдромом разорванных красных волокон), синдрома Кирнса-Сейра, синдрома Ли, синдрома митохондриальной энцефаломиопатии с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) и инсультоподобных эпизодов.

Другой аспект раскрытия относится к способу увеличения метаболической эффективности у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше. Такие способы могут быть использованы для увеличения оксидативной емкости, выносливости, аэробной нагрузки волокон или любого их сочетания. Такие способы могут быть использованы, например, для увеличения эффективности физических упражнений, выносливости при физических упражнениях и/или спортивной подготовки у субъекта.

Другой аспект раскрытия настоящего изобретения относится к способам имитации эффектов физических упражнений у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия относится к способу лечения или уменьшения интенсивности нарушения у нуждающегося в этом субъекта, причем нарушение выбирают из группы, состоящей из гипоксических состояний, стенокардии, коронарной ишемии и органного повреждения на фоне закупорки коронарного сосуда, перемежающейся хромоты, мультиинфарктной деменции, инфаркта миокарда, инсульта, высотной болезни и сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия относится к способу лечения или уменьшения интенсивности состояния мышечной дистрофии у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше. Согласно определенным вариантам осуществления, состояние мышечной дистрофии представляет собой мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера или атаксию Фридрейха.

Другой аспект раскрытия относится к способу увеличения оксидативной емкости мышечных волокон, причем способ включает приведение мышечных волокон в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, N-оксидом (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композицией, описанными выше. Приведение в контакт может быть осуществлено *in vitro* или *in vivo*.

Другой аспект раскрытия относится к способу снижения окислительного стресса у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия относится к способу снижения повреждения свободными радикалами у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия относится к способу лечения или уменьшения интенсивности нарушения или состояния у нуждающегося в этом субъекта, причем нарушение или состояние выбирают из группы, состоящей из неврологических нарушений, гипоксических состояний, ишемии, ишемических реперфузионных повреждений, ишемии миокарда или инфаркта, цереброваскулярных повреждений, операционной ишемии, травматического кровотечения, реанимационного повреждения, травмы спинного мозга, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, синдрома Дауна, болезни Галлервордена-Шпатца, хореи Хантингтона, болезни Вилсона, диабетической ангиопатии, увеита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), бронхиальной астмы, неоплазии, болезни Крона, воспалительных заболеваний кишечника, панкреатита и возрастных нарушений, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше.

Другой аспект раскрытия представляет собой способ лечения или уменьшения интенсивности неврологического нарушения у нуждающегося в этом субъекта, причем неврологическое нарушение ассоциировано со сниженной митохондриальной функцией, окислительным стрессом или обоими, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше. Конкретные примеры таких неврологических нарушений обсуждаются выше.

Другой аспект раскрытия относится к способу снижения окислительного стресса в клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, N-оксидом (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композицией, описанными выше. Приведение в контакт может осуществляться *in vitro* или *in vivo*.

Другой аспект раскрытия относится к способу уменьшения повреждения свободными радикалами в клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с соединением, фармацевтически приемлемой солью, пролекарством, N-оксидом (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композицией, описанными выше. Приведение в контакт может осуществляться *in vitro* или *in vivo*.

Другой аспект раскрытия представляет собой способ лечения воспалительного нарушения или эффекта у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или фармацевтической композиции, описанных выше. Например, согласно одному варианту осуществления, воспалительное нарушение или эффект представляет собой воспаление легких, такое как вовлеченное в бронхиальную астму, COPD и отторжение трансплантата. Согласно другому варианту осуществления, воспалительное нарушение или эффект представляет собой органное воспаление, в частности ассоциированное с макрофагами воспаление, такое как воспаление почек, печени или других органов.

Другой вариант осуществления представляет собой использование соединения, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, N-оксида (или его сольвата или его гидрата) или композиции, описанных выше, для производства лекарственных средств для любой из терапевтических целей, описанных выше. Например, лекарственное средство может быть использовано для снижения уровней триглицеридов у субъекта, лечения сахарного диабета II типа у субъекта, или лечения или профилактики атеросклероза или сердечно-сосудистого заболевания у субъекта. Согласно другим вариантам осуществления, лекарственное средство может быть использовано для снижения уровней церамида в клетках субъекта, например при лечении болезни Баттена.

Последующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации конкретных вариантов осуществления и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

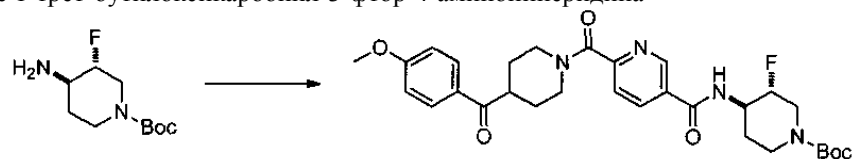
Примеры

Пример 1.

Последующие соединения были получены с использованием способов, аналогичных представленным на схемах 1-7; в определенных случаях представлены типичные методики синтеза.

Синтез соединений 349 и 350.

Сочетание 1-трет-бутилоксикарбонил-3-фтор-4-аминопиперидина



К смеси неочищенной пиридинкарбоновой кислоты (2,15 г приблизительно 66% чистоты, 3,86 ммоль, 1,0 экв.) и 1-трет-бутил-3-фтор-4-аминопиперидина (0,84 г, 3,86 ммоль, 1,0 экв.) добавляли диметилформамид (40 мл), а затем триэтиламин (1,31 мл, 9,64 ммоль, 2,5 экв.). После добавления HATU (1,47 г, 3,86 ммоль, 1,0 экв.) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего распределяли между EtOAc (300 мл) и водой/NaHCO₃ (1/1, 300 мл). Органические фазы дополнительно промывали соевым раствором (250 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (250 мл), после

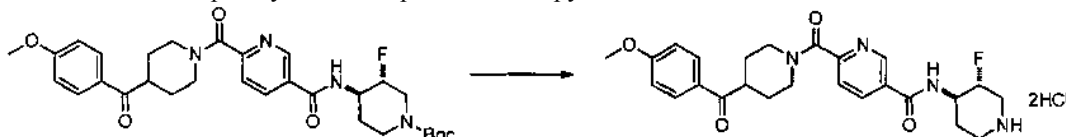
чего сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях пониженного давления. Методом MPLC (0→10% MeOH в CH_2Cl_2) получали продукт сочетания (1,41 г, 64%) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,90 (1H, м, руН-6), 8,11 (1H, дт, $J=8,0$, 2,0 Гц, руН-4), 7,93 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,56 (1H, д, $J=6,0$ Гц, NH), 7,50 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, руН-3), 6,95 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,65 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,47 (0,5H, м, 0,5H pipH-3), 4,31 (2,5H, м, 0,5H pipH-3, pipH-4, 1H pipH-2), 4,00 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,87 (3H, с, OCH_3), 3,84 (1H, м, 1H pipH-6), 3,53 (1H, м, BzpipH-4), 3,23 (1H, м, 1H pipH-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,90 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 2,08-1,92 (2H, м, 2H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, м, 4H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -189,3 (д, $J=47,5$ Гц);

m/z : 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Снятие защитной трет-бутилоксикарбонильной группы



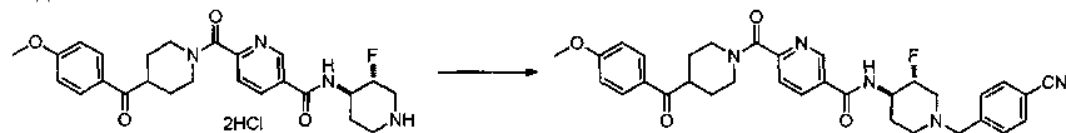
К раствору трет-бутилоксикарбонилпиперидина (1,41 г, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) добавляли хлороводород (2,5 мл 4 М раствора в диоксане, 9,93 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. В процессе реакции образовывался осадок. Добавляли Et_2O (100 мл), что после обработки ультразвуком приводило к выпадению осадка, который выделяли путем фильтрования. Полученное твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением дигидрохлорида фторпиперидина в виде бледно-оранжевого твердого вещества (1,32 г, количественный выход), который использовали без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (D_6 -DMSO) δ 8,96 (2H, м, CONH, руН-6), 8,30 (1H, дт, $J=8,0$, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,62 (1H, дд, $J=8,0$ Гц, руН-3), 6,99 (2H, д, $J=9,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,93, 4,75 (1H, 2м, pipH-3), 4,46 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,32 (1H, м, pipH-4), 3,78 (3H, с, OCH_3), 3,69 (1H, м, BzpipH-4), 3,57-3,50 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 3,28-3,10 (3H, м, 1H pipH-2, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, H-6), 3,08-2,94 (2H, м, 1H pipH-6, 1H BzpipH-2, H-6), 2,02 (1H, м, 1H pipH-5), 1,82 (2H, м, 1H pipH-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,63 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,55-1,47 (2H, м, 2H BzpipH-3, H-5);

^{19}F ЯМР (D_6 -DMSO) δ -188,6 (д, $J=50,0$ Гц);

m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 349.



К суспензии дигидрохлорида фторпиперидина (0,250 г, 0,462 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,617 ммоль, 3,5 экв.) с получением прозрачного раствора. Добавляли 4-цианбензилбромид (0,100 г, 0,508 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 ч, после чего ее вливали в NaHCO_3 (40 мл). Органические фазы экстрагировали CH_2Cl_2 (3×40 мл), объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях пониженного давления. Методом MPLC (3→5% MeOH в CH_2Cl_2) получали цианбензилпиперидин (0,162 г, 60%) в виде белой пены;

IR (тонкий слой) 3313, 2953, 1662, 1622, 1599, 1544, 1448, 1259, 1170, 1027, 971, 912, 848, 731 cm^{-1} ;

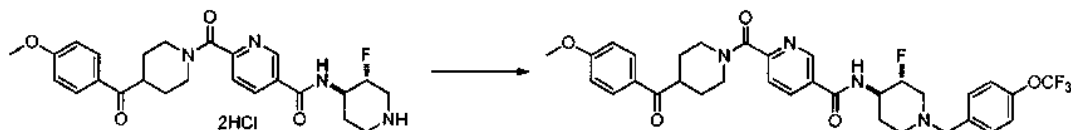
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, д, $J=2,0$ Гц, руН-6), 8,07 (1H, дд, $J=8,5$, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (2H, д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,48 (1H, д, $J=8,0$ Гц, руН-3), 7,43 (2H, д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,33 (1H, м, NH), 6,96 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,70 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,70, 4,53 (1H, м, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,88 (3H, с, OCH_3), 3,82 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, м, 2H BzpipH-2, H-6, 1H pipH-6), 2,80 (1H, м, 1H pipH-2), 2,30-2,17 (3H, м, 1H pipH-6, 1H pipH-5, 1H pipH-2), 2,03 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,93-1,82 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5), 1,67 (1H, м, 1H pipH-5);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 199,9, 167,2, 165,3, 163,7, 155,8, 147,5, 143,8, 136,1, 132,2, 130,8, 130,6, 129,2, 128,5, 122,6, 118,8, 114,0, 111,1, 89,5 (90,7, 88,4, д, $J=178,5$ Гц), 61,7, 56,5 (56,7, 56,3, $J=25,0$ Гц), 55,5, 52,3 (52,4, 52,1, $J=17,5$ Гц), 51,7, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (29,9, 29,8, $J=6,5$ Гц), 28,6 (28,8, 28,4, $J=28,0$ Гц);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -188,5 (д, $J=55$ Гц);

m/z : 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаружено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 584,2711, $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_4$ расчетное $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584,2668).

Соединение 350



К суспензии дигидрохлорида фторпиперидина (0,100 г, 0,185 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,647 ммоль, 3,5 экв.) с получением прозрачного раствора. Добавляли трифторметоксибензилбромид (0,035 мл, 0,218 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего ее вливали в NaHCO_3 (50 мл). Органические фазы экстрагировали CH_2Cl_2 (3×45 мл), объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в условиях пониженного давления. Методом MPLC (0→10% MeOH в CH_2Cl_2) получали трифторметоксипиперидин (0,076 г, 64%) в виде белой гены;

IR (тонкий слой) 3314, 3074, 2953, 1665, 1623, 1600, 1509, 1449, 1260, 1221, 1169, 1028, 971, 732 cm^{-1} ;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, д, $J=2,0$ Гц, pyH-6), 8,07 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, pyH-4), 7,94 (2H, Д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,48 (1H, д, $J=8,5$ Н, pyH-3), 7,33 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,15 (2H, д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,95 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 4,69, 4,52 (1H, м, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,87 (3H, с, OCH_3), 3,82 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 3,58-3,50 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$, BzpipH-4), 3,28-3,08 (3H, м, 2H BzpipH-2 , H-6, 1H pipH-2 или H-6), 2,82 (1H, м, 1H pipH-2 или H-6), 2,26-2,14 (3H, м, 1H pipH-5 , 2H pipH-2 , H-6), 2,01 (1H, м, 1H BzpipH-3 , H-5), 1,94-1,80 (3H, м, 3H BzpipH-3 , H-5), 1,66 (1H, м, 1H pipH-5);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 200,0, 167,2, 165,3, 163,7, 155,8, 148,4, 147,4, 136,7, 136,1, 130,8, 130,0, 128,5, 122,7, 120,9, 114,0, 89,7 (90,9, 88,6, $J=178,5$ Гц), 61,4, 56,3 (56,5, 56,2, $J=25,4$ Гц), 55,5, 52,4 (52,5, 52,3, $J=18,2$ Гц), 51,6, 46,7, 42,6, 41,9, 29,9 (30,0, 29,9, $J=6,6$ Гц), 28,6 (28,8, 28,4, $J=17,7$ Гц);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -57,9, -188,4;

m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаружено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 643,2534, $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ расчетное $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643,2538).

Соединение 349: N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)-пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, д, $J=2,0$ Гц, pyH-4), 8,07 (1H, дд, $J=8,5$, 2,0 Гц, pyH-4), 7,94 (2H, Д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,60 (2H, д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,48 (1H, Д, $J=8,0$ Гц, pyH-3), 7,43 (2H, Д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,33 (1H, м, NH), 6,96 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,70 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 4,70, 4,53 (1H, м, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,88 (3H, с, OCH_3), 3,82 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 3,63 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, м, 2H BzpipH-2 , H-6, 1H pipH-6), 2,80 (1H, м, 1H pipH-2), 2,30-2,17 (3H, м, 1H pipH-6 , 1H pipH-5 , 1H pipH-2), 2,03 (1H, м, 1H BzpipH-3 , H-5), 1,93-1,82 (3H, м, 3H BzpipH-3 , H-5), 1,67 (1H, м, 1H pipH-5);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -188,5;

m/z : 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 350: N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, д, $J=2,0$ Гц, pyH-6), 8,07 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, pyH-4), 7,94 (2H, Д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,48 (1H, д, $J=8,5$ Н, pyH-3), 7,33 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 7,15 (2H, Д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$), 6,95 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,69 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 4,69, 4,52 (1H, м, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,87 (3H, с, OCH_3), 3,82 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 3,58-3,50 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$, BzpipH-4), 3,28-3,08 (3H, м, 2H BzpipH-2 , H-6, 1H pipH-2 или H-6), 2,82 (1H, м, 1H pipH-2 или H-6), 2,26-2,14 (3H, м, 1H pipH-5 , 2H pipH-2 , H-6), 2,01 (1H, м, 1H BzpipH-3 , H-5), 1,94-1,80 (3H, м, 3H BzpipH-3 , H-5), 1,66 (1H, м, 1H pipH-5);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -57,9, -188,4;

m/z : 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 353: N-((транс)-3-фтор-1-(4-изопропоксибензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, м, pyH-6), 8,07 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, pyH-4), 7,94 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,50 (1H, д, $J=8,0$ Гц, pyH-3), 7,18 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$), 7,15 (1H, м, NH), 6,95 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6,83 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OiPr}$), 4,67 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 4,67, 4,50 (1H, м, pipH-3), 4,52 (1H, м, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4,03 (1H, м, pipH-4), 3,87 (3H, с, OCH_3), 3,83 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 3,54, 3,47 (2H, д AB system, $J=13,0$ Гц, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 3,52 (1H, м, BzpipH-4), 3,22 (2H, м, 1H BzpipH-2 , H-6, 1H pipH-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2 , H-6), 2,83 (1H, д, $J=11,0$ Гц, 1H pipH-2), 2,21-2,10 (3H, 1H pipH-2 , H-5, H-6), 2,02 (1H, м, 1H BzpipH-3 , H-5), 1,93-1,76 (3H, м, 3H BzpipH-3 , H-5), 1,63 (1H, м, 1H pipH-5);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -188,4;

m/z : 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 354: N-((транс)-1-(4-циан-3-фторбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-

метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,88 (1H, м, руН-6), 8,07 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, руН-4), 7,94 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7,57 (1H, дд, $J=7,5$, 6,5 Гц, 1H $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$), 7,49 (1H, д, $J=8,0$ Гц, руН-3), 7,30 (1H, д, $J=7,0$ Гц, NH), 7,23 (2H, м, 2H $\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$), 6,96 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4,71 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 4,71, 4,54 (1H, м, pipH-3), 4,17 (1H, м, pipH-4), 3,88 (3H, с, OCH_3), 3,83 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,63 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{FCN}$), 3,54 (1H, м, BzpipH-4), 3,28-3,09 (3H, 2H BzpipH-2, H-6, 1H pipH-2, H-6), 2,80 (1H, м, 1H pipH-2, H-6), 2,33-2,17 (3H, м, pipH-2, H-3, H-6), 2,03 (1H, м, 1H BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (3H, м, 3H BzpipH-3, H-5), 1,68 (1H, м, pipH-5);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -106,6, -188,5;

m/z : 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаружено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 602,2589, $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ расчетное $[\text{M}+\text{H}]^+$ 602,2813).

Соединение 451: N-((3S,4R)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-(трифторметил)-сульфонил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

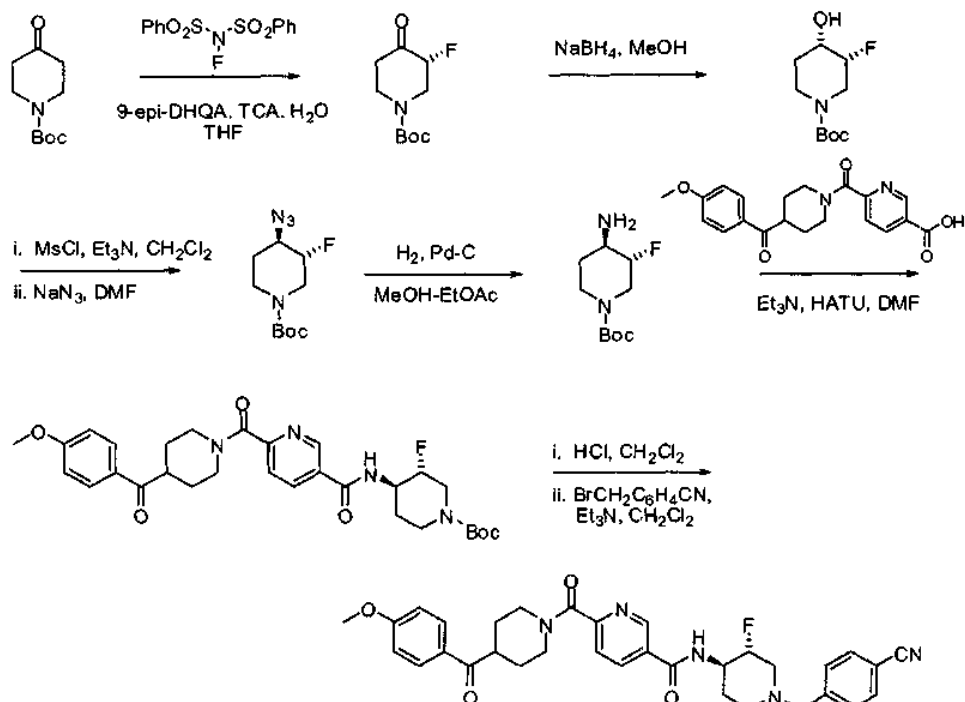
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,91 (1H, м, руН-6), 8,13 (1H, дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, руН-4), 7,96 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 7,64 (1H, д, $J=8,5$ Гц, руН-3), 7,62 (2H, д, $J=8,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,44 (2H, д, $J=8,5$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7,11 (2H, д, $J=9,0$ Гц, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$), 6,64 (1H, д, $J=7,5$ Гц, NH), 4,79 (1H, м, PhOipH-4), 4,56 (1H, dtd, $J=50,5$, 9,5, 4,5 Гц, pipH-3), 4,15 (1H, м, pipH-4), 3,99-3,87 (2H, м, 2H PhOipH-2, H-6), 3,71 (1H, м, 1H PhOipH-2, H-6), 4,14, 4,09 (2H, 2д AB system, $J=7,5$ Гц, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 3,54 (1H, м, 1H PhOipH-2, H-6), 3,18 (1H, м, 1H pipH-2), 2,80 (1H, м, 1H pipH-6), 2,13-2,18 (3H, м, 1H pipH2, 1H pipH-5, 1H pipH-6), 2,10 (1H, м, 1H PhOipH-3, H-5), 2,04 (2H, м, 2H PhOipH-3, H-5), 1,91 (1H, м, 1H PhOipH-3, H-5), 1,63 (1H, м, 1H pipH-5);

^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -78,8, -188,6;

m/z : 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 452: N-((3R,4R)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)-пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

Соединение 452 разделяли из рацемической смеси соединения 349 с использованием хиральной хроматографии на колонке (R,R)-Whelk-O 125 см×10 мм (силикагель, модифицированный ковалентно связанным 4-(3,5-динитробензамидо)-тетра-гидрофенантроном) производства Regis Technologies. Аппарат представлял собой полупрепаративную HPLC-систему TharSFC, элюирование проводилось в изократическом режиме с использованием 50% MeOH с 0,1% диэтиламина в суперкритическом диоксиде углерода с потоком 14 мл/мин при 30°C. Соединение 452 представляло собой более поздний элюируемый пик (приблизительно через 21 мин в описанных выше условиях). Спектральные данные согласуются с соединением 349. Соединение 452 получали независимо путем энантиоселективного синтеза, как описано на следующей схеме:



На первой стадии синтеза следовали способу, описанному в документе Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J.C.; MacMillan, D.W.C., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(6), 1738-1741, который включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки. 9-Epi-DHQA представляет собой (1R)-((2R)-5-этилхиноклидин-2-ил)(6-метоксихинолин-4-ил)метанамин. Оптическое вращение $[\alpha]$ (3R,4S)-трет-бутил-3-фтор-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата составляло $-20,0^\circ$ (с 0,33, CH_2Cl_2); взятое из литературы

значение для соответствующего (3S, 4R)-соединения составляет +21,6° (см. публикацию международной патентной заявки WO2010/128425).

Соединение 453: N-((3S,4S)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)-пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

Соединение 453 разделяли из рацемической смеси соединения 349 с использованием хиральной хроматографии, как описано выше для соединения 452. Соединение 452 представляло собой ранее элюируемый пик (приблизительно через 20 мин в описанных выше условиях). Спектральные данные согласуются с соединением 349.

Соединение 454: N-((цис)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)-пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц, pyH-6), 8,14 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, pyH-4), 7,93 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C₆H₄OCH₃), 7,59 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C₆H₄CN), 7,46 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C₆H₄CN), 6,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C₆H₄OCH₃), 6,93 (1H, м, NH), 4,87 (0,5H, м, 0,5H pipH-3), 4,68 (1,5H, м, 0,5H pipH-3, 1H BzpipH-2, H-6), 4,28-4,12 (1H, м, pipH-4), 3,91 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,86 (3H, с, OCH₃), 3,64, 3,58 (2H, 2д AB system, J=14,0 Гц, CH₂C₆H₄CN), 3,52 (1H, м, BzpipH-4), 3,28-3,16 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 3,09 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,91 (1H, м, 1H pipH-6), 2,41 (0,5H, д, J=13,0 Гц, 0,5H pipH-2), 2,26 (1,5H, м, 0,5H pipH-2, 1H pipH-6), 2,10-1,98 (2H, м, 2H pipH-5, BzpipH-3, H-5), 1,91-1,80 (4H, м, 4H pipH-5, BzpipH-3, H-5);

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -200,8 (кв., J=63 Гц);

m/z: 584 [M+H]⁺.

Соединение 461: N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,96 (1H, м, pyH-6), 8,17 (1H, дд, J=8,0, 2,0m Гц, pyH-4), 7,94 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C₆H₄OCH₃), 7,68 (1H, дд, J=8,0, 0,5 Гц, pyH-3), 7,36 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C₆H₄OCF₃), 7,17 (2H, д, J=8,0 Гц, 2H C₆H₄OCF₃), 6,95 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H C₆H₄OCH₃), 6,57 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 4,86 (0,5H, м, 0,5H pipH-3), 4,68 (1,5H, м, 1H BzpipH-2, H-6, 0,5H pipH-3), 4,33-4,15 (1H, м, pipH-4), 3,96 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 3,88 (3H, с, OCH₃), 3,60, 3,55 (2H, 2д AB system, J=14,0 Гц, CH₂C₆H₄OCF₃), 3,52 (1H, м, BzpipH-4), 3,31-3,22 (2H, м, 1H pipH-2, 1H BzpipH-2, H-6), 3,11 (1H, м, 1H BzpipH-2, H-6), 2,95 (1H, м, 1H pipH-6), 2,39 (0,5H, д, J=12,5 Гц, 0,5H pipH-2), 2,24 (1,5 Гц, 0,5H pipH-2, 1H pipH-6), 2,05-1,97 (2H, м, 1H pipH-5, 1H BzpipH-3, H-5), 1,93-1,81 (4H, м, 1H pipH-5, 3H BzpipH-3, H-5);

¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -57,9, -200,8;

m/z: 644 [M+H]⁺.

Пример 2. Усиление активности АМРК.

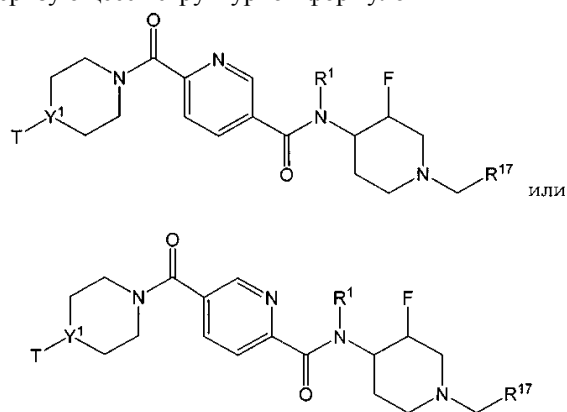
Соединения были протестированы на их способность активировать АМРК с использованием твердофазного иммуоферментного анализа. Реагенты и методики для измерения активации АМРК являются хорошо известными, и наборы для теста на активацию АМРК являются коммерчески доступными. Значения EC₅₀ для активации АМРК соединениями 100, 127, 252, 253, 254, 255, 349, 350, 353, 354, 451, 452, 453, 454, 461 представлены ниже в табл. 2, где "А" соответствует менее чем 0,5 мкМ; "В" соответствует 0,5-1 мкМ.

Таблица 2

Соед. №	АМРК EC ₅₀
100	А
127	А
252	В
253	В
254	А
255	А
349	А
350	А
353	А
354	А
451	А
452	А
453	А
454	А
461	А

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой

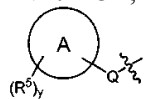


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой H;

R^{17} представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-NHC(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, NR^8R^9 , $-O-(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-O-(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-S(O)_2(C_1-C_2\text{-алкил})$, -галогена, -CN;

Y^1 представляет собой N или CH;



T представляет собой

где Q представляет собой одинарную связь, $-CH_2-$, $-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(O)-$ или $-S(O)_2-$;

обозначенная "A" кольцевая система представляет собой фенил;

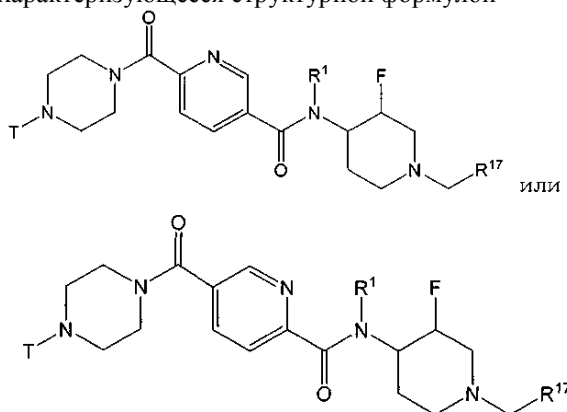
каждый R^5 независимо выбирают из $-(C_1-C_3\text{-алкил})$, $-(C_1-C_3\text{-галогеналкил})$, $-NHC(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-C(O)NR^7R^9$, $-NR^8R^9$, $-O(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-O(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-C(O)(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-алкил})$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_2\text{-фторалкил})$, -галогена, $-N_3$, $-SF_5$, $-NO_2$ и -CN;

y равно 0, 1, 2 или 3;

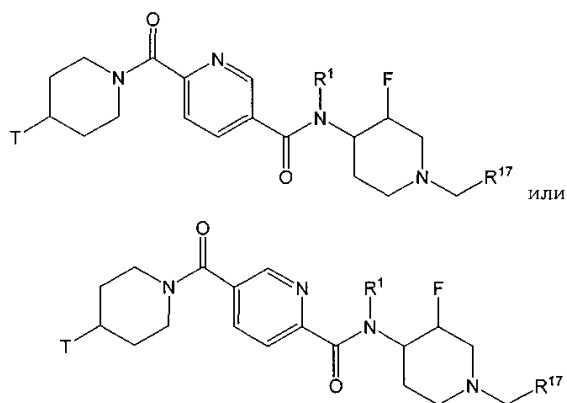
каждый R^7 и R^8 независимо выбирают из H и $-(C_1-C_3\text{-алкил})$;

каждый R^9 независимо выбирают из -H и $-(C_1-C_4\text{-алкил})$.

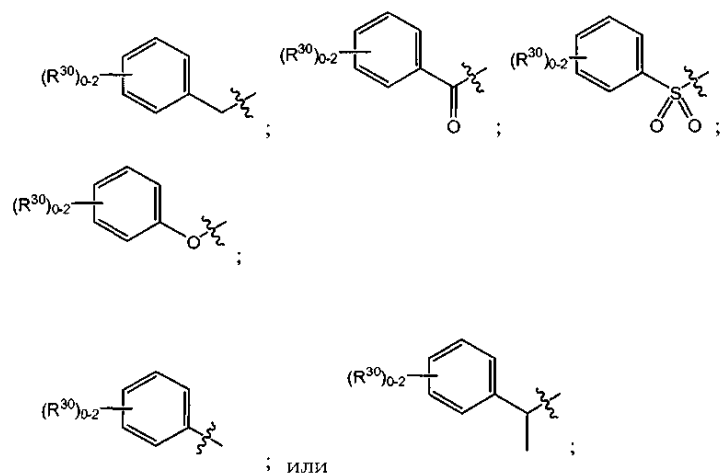
2. Соединение по п.1, характеризующееся структурной формулой



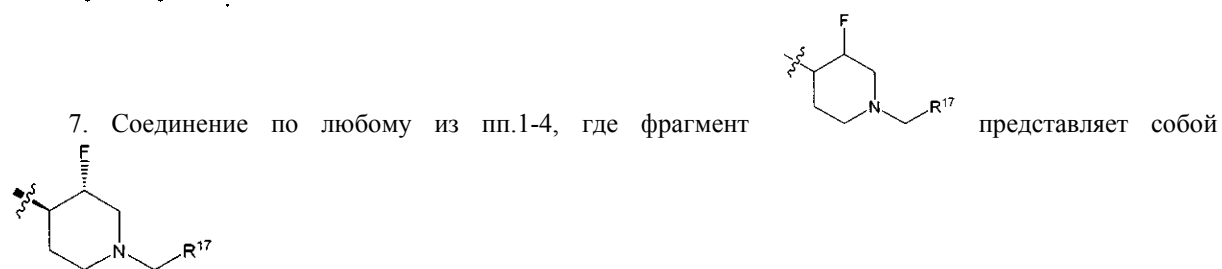
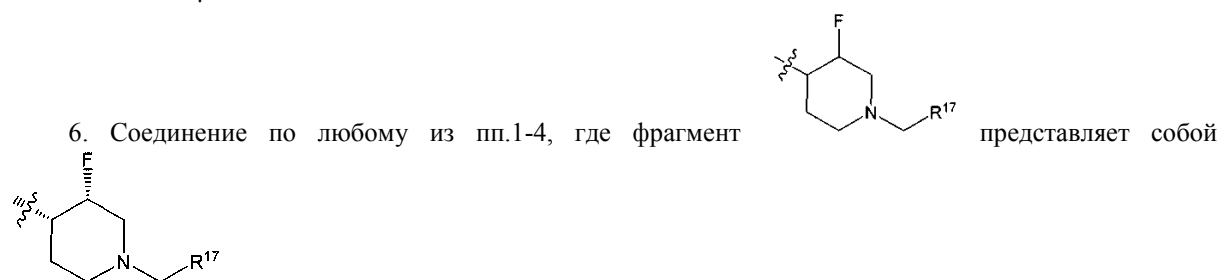
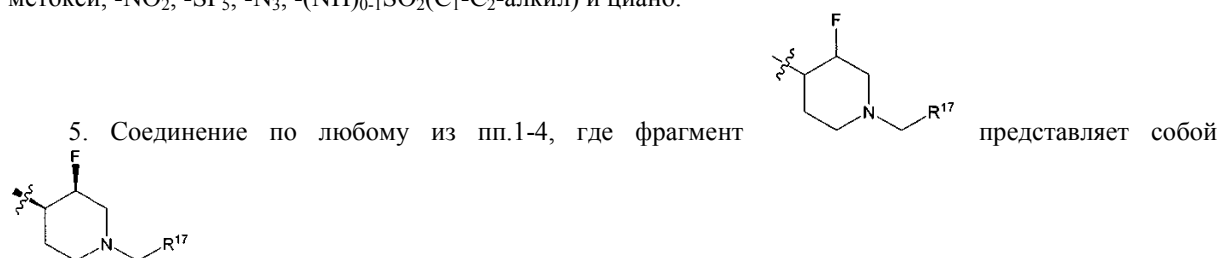
3. Соединение по п.1, характеризующееся структурной формулой

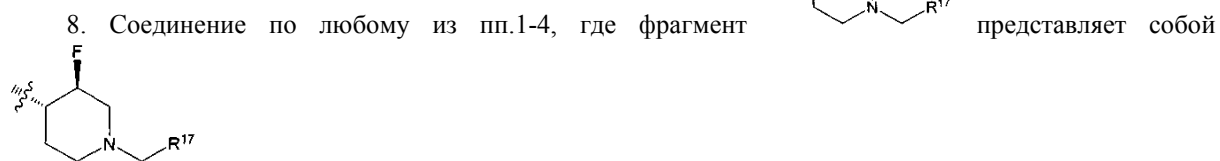


4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где Т представляет собой



где каждый R^{30} независимо выбирают из -F, -Cl, -Br, -C(O)-NH₂, -C(O)N(C₁-C₂-алкил)₂, -NHCO(C₁-C₂-алкил), -N(C₁-C₂-алкил)(C₁-C₂-алкил), NH₂, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси, -NO₂, -SF₅, -N₃, -(NH)₀₋₁SO₂(C₁-C₂-алкил) и циано.





9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^{17} представляет собой фенил, замещенный 0, 1 или 2 R^{30} , где каждый R^{30} независимо выбирают из галогена, $(C_1-C_2-алкокси)$, $-(C_1-C_2-фторалкокси)$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкил)$, $-N(C_1-C_2-алкил)(C_1-C_4-алкил)$, $-C(O)NH(C_1-C_2-алкил)$, $-(NH)_{0-1}CO(C_1-C_2-алкил)$.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где Q представляет собой одинарную связь.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где Q представляет собой $-C(O)-$.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где Q представляет собой $-CH_2-$.

13. Соединение по любому из пп.1-12, где у равно 0, 1 или 2.

14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

N-(цис-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)пиколинамид;

N-(цис-1-(4-хлорбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)пиколинамид;

N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-5-(4-(4-(метилсульфонил)бензоил)пиперидин-1-карбонил)пиколинамид;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-5-(4-(4-(метилсульфонил)бензоил)пиперидин-1-карбонил)пиколинамид;

N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-5-(4-(4-(метилсульфонил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)пиколинамид;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-5-(4-(4-(метилсульфонил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)пиколинамид;

N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((транс)-3-фтор-1-(4-изопропоксибензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((транс)-1-(4-циан-3-фторбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-(трифторметилсульфонил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((3R,4R)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((3S,4S)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

N-((цис)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

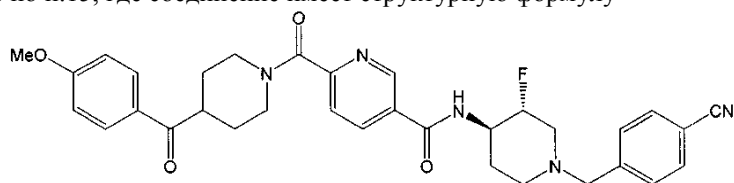
N-((цис)-3-фтор-1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид;

или его фармацевтически приемлемая соль, или N-оксид, или его сольват.

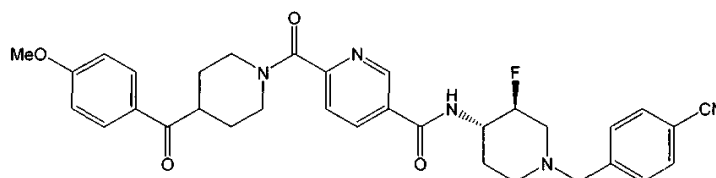
15. Соединение по п.1, представляющее собой N-((транс)-1-(4-цианбензил)-3-фторпиперидин-4-ил)-6-(4-(4-метоксибензоил)пиперидин-1-карбонил)никотинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.15, где соединения является рацемическим.

17. Соединение по п.15, где соединение имеет структурную формулу



18. Соединение по п.15, где соединение имеет структурную формулу



19. Соединение по п.17 или 18, где соединение находится, по существу, в энантиомерно чистой форме.

20. Способ активации в клетке метаболического пути AMPK, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Фармацевтическая композиция для снижения уровней триглицеридов у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

22. Фармацевтическая композиция для лечения сахарного диабета II типа у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

23. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики атеросклероза или сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

24. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики нарушения, при котором пролиферация клеток является недостаточной или желаемой у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

25. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболевания или повышенных уровней церамида у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

26. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения или состояния, связанного с окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, повреждением свободными радикалами и/или метаболической недостаточностью у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

27. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения митохондриальной дисфункции у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

28. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения у субъекта, где нарушение выбирают из группы, состоящей из непереносимости физической нагрузки, синдрома хронической усталости, мышечной слабости, миоклонии, миоклонической эпилепсии, синдрома Кирнса-Сейра, синдрома Ли, синдрома митохондриальной энцефаломиопатии с лактацидозом и инсультотоподобными эпизодами (MELAS) и инсультотоподобных эпизодов, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

29. Фармацевтическая композиция для увеличения метаболической эффективности у субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

30. Фармацевтическая композиция для увеличения оксидативной емкости, выносливости, аэробной нагрузки волокон или любого их сочетания у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

31. Фармацевтическая композиция для увеличения эффективности физических упражнений, выносливости при физических упражнениях и/или спортивной подготовки у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

32. Фармацевтическая композиция для имитации эффектов физических упражнений у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

33. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения у нуждающегося в этом субъекта, где нарушение выбирают из группы, состоящей из гипоксических состоя-

ний, стенокардии, коронарной ишемии и органного повреждения на фоне закупорки коронарного сосуда, перемежающейся хромоты, мультиинфарктной деменции, инфаркта миокарда, инсульта, высотной болезни и сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

34. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности состояния мышечной дистрофии у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

35. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения у субъекта, где нарушение выбирают из группы, состоящей из мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера или атаксии Фридрейха, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

36. Фармацевтическая композиция для снижения окислительного стресса у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

37. Фармацевтическая композиция для уменьшения повреждения свободными радикалами у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

38. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности нарушения или состояния у нуждающегося в этом субъекта, где нарушение или состояние выбирают из группы, состоящей из неврологических нарушений, гипоксических состояний, ишемии, ишемических реперфузионных повреждений, ишемии миокарда или инфаркта, цереброваскулярных повреждений, операционной ишемии, травматического кровотечения, реанимационного повреждения, травмы спинного мозга, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, синдрома Дауна, болезни Галлервордена-Шпатца, хореи Хантингтона, болезни Вилсона, диабетической ангиопатии, увеита, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), бронхиальной астмы, неоплазии, болезни Крона, воспалительных заболеваний кишечника, панкреатита и возрастных нарушений, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

39. Фармацевтическая композиция для лечения или уменьшения интенсивности неврологического нарушения у нуждающегося в этом субъекта, где неврологическое нарушение ассоциировано со сниженной митохондриальной функцией, окислительным стрессом или обоими, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

40. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительного нарушения или эффекта у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

41. Фармацевтическая композиция для лечения воспаления легких у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

42. Фармацевтическая композиция для лечения органного воспаления у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

43. Фармацевтическая композиция для лечения воспаления почки или печени у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

44. Фармацевтическая композиция для лечения ассоциированного с макрофагами воспаления у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

