

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037476**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.01

(21) Номер заявки
201990202

(22) Дата подачи заявки
2017.08.09

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ДИАЦИЛГЛИЦЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2

(31) **62/377,137**

(32) **2016.08.19**

(33) **US**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/IB2017/054862**

(87) **WO 2018/033832 2018.02.22**

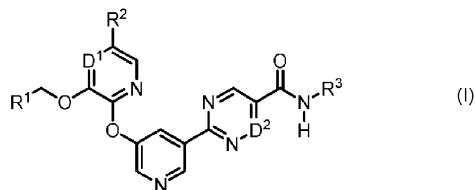
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Бозм Маркус, Кэбрал Шон, Доулинг
Мэттью С., Футатсуги Кентаро, Хуард
Ким, Ли Эстер Чен Ин, Ли Кифанг,
Лондреган Аллин Т., Поливкова Яна,
Прайс Дэвид А. (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) **US-A1-2015259323**

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I)



которые ингибируют активность диацилглицеринацилтрансферазы 2 (DGAT2), и их применения в лечении заболеваний, связанных с активностью диацилглицеринацилтрансферазы 2, у животных.

B1**037476****037476****B1**

Область изобретения

Изобретение относится к новым фармацевтическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и их применению для ингибирования активности диацилглицеринацилтрансферазы 2 (DGAT2).

Предшествующий уровень техники

Триглицериды или триацилглицерины (TAG) являются основной формой хранения энергии у млекопитающих. TAG образуются путем последовательной этерификации глицерина тремя жирными кислотами с разными длинами цепей и степенями насыщенности (1). TAG, синтезируемые в кишечнике или печени, упаковываются в хиломикроны или липопротеины очень низкой плотности (VLDL), соответственно, и переносятся в периферические ткани, где они гидролизуются до составляющих их жирных кислот и глицерина под действием липопротеиновой липазы (LPL). Получающиеся в результате неэтерифицированные жирные кислоты (NEFA) могут быть либо в последующем метаболизированы для получения энергии, либо повторно этерифицированы и храниться.

В нормальных физиологических условиях насыщенный энергией TAG остается депонированным в различных жировых депо до тех пор, пока нет потребности в его высвобождении, после чего он гидролизует до глицерина и свободных жирных кислот, которые затем высвобождаются в кровоток. Этот процесс строго регулируется противоположным действием инсулина и гормонов, таких как катехоламины, которые способствуют депонированию и мобилизации хранилищ TAG в различных физиологических состояниях. После приема пищи инсулин ингибирует липолиз, посредством этого ограничивая высвобождение энергии в форме NEFA и обеспечивая надлежащее хранение пищевых липидов в жировых депо. Однако у пациентов с диабетом 2 типа способность инсулина подавлять липолиз повышена и поток NEFA из адипоцитов неподобающе увеличен. Это, в свою очередь, приводит к увеличенной доставке липида в ткани, такие как мышцы и печень. При отсутствии энергетической потребности TAG и другие липидные метаболиты, такие как диацилглицерин (DAG), могут накапливаться и вызывать утрату чувствительности к инсулину (2). Резистентность к инсулину в мышце характеризуется уменьшенным потреблением глюкозы и хранением гликогена, тогда как в печени утрата сигнальных путей инсулина приводит к нерегулируемому высвобождению глюкозы и избыточному продуцированию VLDL, обогащенных TAG, что является показателем диабета 2 типа (3). Полагают, что повышенная секреция VLDL, обогащенных TAG, так называемых частиц VLDL1, стимулирует продукцию малых насыщенных липопротеинов низкой плотности (sdLDL), представляющих собой проатерогенную субфракцию LDL, связанную с повышенным риском ишемической болезни сердца (4).

Диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT) катализируют конечную стадию в синтезе TAG, а именно этерификацию жирной кислоты с диацилглицерином, приводящую к образованию TAG. У млекопитающих были охарактеризованы два фермента DGAT (DGAT1 и DGAT2). Несмотря на то что эти ферменты катализируют одну и ту же ферментативную реакцию, их соответствующие аминокислотные последовательности не являются родственными, и они относятся к различным семействам генов. Мыши, имеющие нарушение в гене, кодирующем DGAT1, устойчивы к вызванному диетой ожирению и обладают повышенным энергетическим потреблением и активностью (5). Мыши *Dgat1*^{-/-} демонстрируют нерегулируемое высвобождение хиломикронов и накопление липида в энтероцитах после аборта (6). Предполагают, что метаболически благоприятному фенотипу, обнаруженному у этих мышей, способствует утрата экспрессии DGAT1 в кишечнике (7). Важно то, что несмотря на дефект в лактации у самок мышей *Dgat1*^{-/-} эти животные сохраняют способность синтезировать TAG, что предполагает существование дополнительных ферментов DGAT. Это обнаружение и выделение второго DGAT из гриба *Mortierella rammaniana* привело к идентификации и характеризованию DGAT2 (8).

DGAT2 обладает высоким уровнем экспрессии в печени и жировой ткани, и, в отличие от DGAT1, демонстрирует превосходную субстратную специфичность для DAG (8). Делеция гена DGAT2 у грызунов приводит в результате к дефектному внутриутробному росту, тяжелой липемии, нарушению барьерной функции кожи и ранней постнатальной смерти (9). Из-за летальности, вызванной утратой DGAT2, большая часть нашего понимания физиологической роли DGAT2 вытекает из исследований, выполненных с антисмысловыми олигонуклеотидами (ASO) в моделях метаболического заболевания у грызунов. В этом случае ингибирование печеночного DGAT2 приводило в результате к улучшениям профиля липопротеинов в плазме крови (уменьшение общего уровня холестерина и TAG) и к сокращению печеночной липидной нагрузки, которая сопровождается улучшенной чувствительностью к инсулину и контролем над глюкозой во всем организме (10-12). Несмотря на то что молекулярные механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, не полностью выяснены, ясно, что супрессия DGAT2 приводит к отрицательной регуляции экспрессии множества генов, кодирующих белки, вовлеченные в липогенез, включая белки, связывающие стеролрегулирующие элементы 1с (SREBP1с) и стеароил CoA-десатуразу 1 (SCD1) (11, 12). Параллельно, индуцируются окислительные метаболические пути, о чем свидетельствует увеличенная экспрессия генов, таких как карнитинпальмитоилтрансфераза 1 (CPT1) (11). Конечный результат этих изменений заключается в уменьшении уровней печеночного DAG и липида TAG, которые, в свою очередь, приводят к улучшенной чувствительности к инсулину в печени. Кроме того, ингибирование DGAT2 подавляет печеночную секрецию VLDL, представляющих собой TAG, и уменьшает уровни холе-

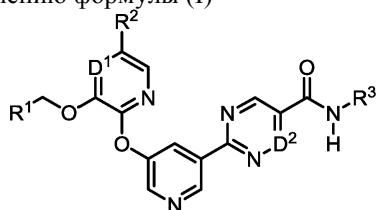
стерина в крови. Наконец, уровни аполипопротеина В (АПОВ) в плазме крови снижаются, возможно, из-за сниженного количества TAG для липидизации вновь синтезируемого белка АПОВ (10, 12). Благоприятные эффекты от ингибирования DGAT2 в отношении как гликемического контроля, так и профиля холестерина в плазме крови свидетельствуют о том, что эта мишень могла бы быть значимой в лечении метаболического заболевания (11). Кроме того, обнаружение того, что супрессия активности DGAT2 приводит к уменьшенному накоплению липидов в печени, свидетельствует о том, что ингибиторы этого фермента могут быть полезны в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), представляющего собой очень распространенное заболевание печени, характеризующееся отложением избыточного жира в печени.

В течение последних лет в литературе (13-19) и заявках на патенты (WO 2013150416, WO 2013137628, US 20150259323, WO 2015077299, WO 2016036633, WO 2016036638, WO 2016036636) сообщалось о нескольких низкомолекулярных ингибиторах DGAT2.

1. Coleman, R. A., and D. G. Mashek. 2011. *Chem Rev* **111**: 6359-6386.
2. Erion, D. M., and G. I. Shulman. 2010. *Nat Med* **16**: 400-402.
3. Choi, S. H., and H. N. Ginsberg. 2011. *Trends Endocrinol Metab* **22**: 353-363.
4. St-Pierre, A. C. et al. 2005. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**: 553-559.
5. Smith, S. J. et al. 2000. *Nat Genet* **25**: 87-90.
6. Buhman, K. K. et al. 2002. *J Biol Chem* **277**: 25474-25479.
7. Lee, B., A. M. et al. 2010. *J Lipid Res* **51**: 1770-1780.
8. Yen, C. L. et al. 2008. *J Lipid Res* **49**: 2283-2301.
9. Stone, S. J. et al. 2004. *J Biol Chem* **279**: 11767-11776.
10. Liu, Y. et al. 2008. *Biochim Biophys Acta* **1781**: 97-104.
11. Choi, C. S. et al. 2007. *J Biol Chem* **282**: 22678-22688.
12. Yu, X. X. et al. 2005. *Hepatology* **42**: 362-371.
13. Qi, J. et al. *J. Lipid. Res.* **2012**, 53 (6), 1106-16.
14. Wurie, H. R. et al. *FEBS. J.* **2012**, 279 (17), 3033-47;
15. Kim, M. O. et al. *Biol. Pharm. Bull.* **2013**, 36 (7), 1167-73
16. Lee, K. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (5), 849-58
17. Kim, M. O. et al. *Biol. Pharm. Bull.* **2014**, 37 (10), 1655-1660.
18. Futatsugi, K. et al. *J Med Chem* **2015**, 58 (18), 7173-85.
19. Imbriglio, J. E. et al. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (23), 9345-9353.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I)



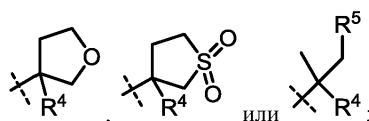
(I),

где каждый из D¹ и D² независимо представляет собой N или CH;

R¹ представляет собой H или (C₁-C₂)алкил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой фтор;

R² представляет собой H или фтор;

R³ представляет собой

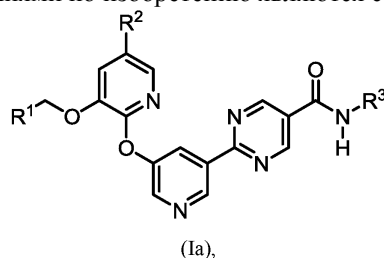


R⁴ представляет собой H, циано или (C₁-C₄)алкил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из -OH и -S(O)₂R⁶;

R⁵ представляет собой H или -OH; и

R⁶ представляет собой (C₁-C₄)алкил; и его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, имеющие формулу (Ia)

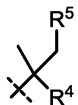


и его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, когда R³ представляет собой



Также предпочтительно, когда R³ представляет собой



Предпочтительно, когда R¹ представляет собой метил. Также предпочтительно, когда R¹ представляет собой метил. Предпочтительно, когда R⁴ представляет собой H, -CH₂OH или циано.

Изобретение также относится к соединению, представляющему собой

(S)-2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-цианопропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

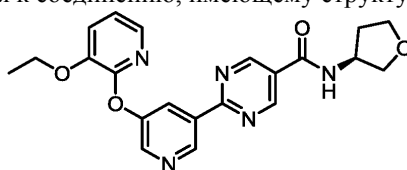
(S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

(S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-

(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((3-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
 N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
 N-(1,1-диоксидотетрагидротифен-3-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или
 2-(5-((3-этоксипиразин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 и его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению, представляющему собой
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид,
 и его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению, имеющему структуру



и его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящая заявка на изобретение также относится к соединению, представляющему собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид, и его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительным соединением по изобретению является 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.

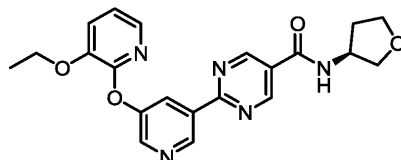
Кроме того, настоящая заявка на изобретение относится к способу уменьшения по меньшей мере одного показателя степени тяжести по шкале неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, уменьшения уровня маркеров активности неалкогольного стеатогепатита в сыворотке крови, уменьшения активности неалкогольного стеатогепатита или уменьшения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком уменьшении, эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. Предпочтительно, указанный способ уменьшает портальную гипертензию, способность синтезировать белок в печени, гипербилирубинемия или энцефалопатию.

Настоящая заявка на изобретение также относится к способу лечения стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и гепатоклеточной карциномой у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтиче-

ски приемлемой соли указанного соединения.

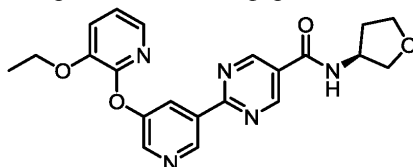
Настоящая заявка на изобретение также относится к способу лечения гиперлипидемии, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного сахарного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним наступлением (EOD), атипичного диабета с ранним наступлением (YOAD), диабета взрослого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с неполноценным питанием, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических кровеносных сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний уменьшенных уровней глюкозы натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, ожирения, остеопороза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, периферической артериальной болезни, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, транзиторных ишемических атак, инсульта, сосудистого рестеноза, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, язв стопы и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушенной податливости сосудов, гиперлиппротеинемии апо-В, болезни Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной деятельности, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, и синдрома раздраженного кишечника, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Кроме того, настоящая заявка на изобретение относится к кристаллической форме соединения, имеющего структуру



имеющей картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую величины 2θ (для излучения $\text{CuK}\alpha$, длина волны $1,54056 \text{ \AA}$) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ и $15,4 \pm 0,2$.

Изобретение также относится к кристаллической форме соединения, имеющего структуру



имеющей картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую величины 2θ (для излучения $\text{CuK}\alpha$, длина волны $1,54056 \text{ \AA}$) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 0,2$.

Понятно, что вышеприведенное общее описание и последующее подробное описание приведены исключительно в качестве примера и для разъяснения и не ограничивают настоящее изобретение.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует кристаллическая форма 1 соединения по примеру 1 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два тета (градусы));

на фиг. 2 - характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует кристаллическая форма 2 соединения по примеру 1 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два тета (градусы));

на фиг. 3 и 4 - эффекты перорального введения соединения по примеру 1 на уровни триглицеридов в плазме крови и печени у крыс Спрег-Дули, которых кормили западной диетой (western diet).

Подробное описание изобретения

Изобретение может быть более легко понятно путем отсылки на следующее подробное описание иллюстративных воплощений изобретения и включенных в него примеров.

Понятно, что данное изобретение не ограничено конкретными способами синтеза, которые, безусловно, могут варьировать. Также понятно, что используемая здесь терминология приведена с целью описания исключительно конкретных воплощений и не предполагается, что она ограничивает объем изобретения. В настоящем описании и формуле изобретения ссылаются на множество терминов, которые должны быть определены следующим образом.

Как использовано в настоящей заявке, формы единственного числа включают множественные определяемые объекты. Используемые в формуле изобретения в сочетании со словом "содержащий" формы единственного числа могут обозначать один или более чем один. Используемое в настоящей заявке слово "другой" может обозначать по меньшей мере второй или больший.

Термин "приблизительно" относится к относительному термину, обозначающему приближение в плюс или минус 10% от номинального значения, к которому он относится, в одном из воплощений в плюс или минус 5%, в еще одном воплощении в плюс или минус 2%. Для целей настоящей заявки этот уровень приближения является подходящим, если только специально не указано, что значение должно обладать более узким диапазоном.

Используемый в настоящей заявке термин "соединения" включает любое фармацевтически приемлемое производное или вариацию, включая конформационные изомеры (например, цис и транс изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы, таутомеры, сложные эфиры, солевые формы и пролекарства. Термин "пролекарство" относится к соединениям, представляющим собой предшественники для лекарственного средства, которые после введения высвобождают лекарственное средство *in vivo* посредством некоторого химического или физиологического процесса (например, пролекарство, будучи подвергнутым физиологическому pH, или под действием ферментов превращается в требуемую лекарственную форму). Типичные пролекарства после расщепления высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизующие образующие сложный эфир остатки соединений по настоящему изобретению включают остатки, имеющие карбоксильную группировку, где свободный водород заменен на (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₇)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кротонолактонил, γ -бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой как β -диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂)алкил, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил-(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино-(C₂-C₃)алкил, но не ограничиваются ими.

Используемая здесь стрелка "/" или волнистая линия "" обозначает точку присоединения заместителя к другой группе.

Под "алкилом" подразумевают прямоцепочечный насыщенный углеводород или имеющий разветвленную цепь насыщенный углеводород. Примеры таких алкильных групп (предполагая, что указанная длина охватывает конкретный пример) представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, вторбутил, третичный бутил, изобутил, пентил, изопентил, неопентил, третичный пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, гексил, изогексил, гептил и октил.

Термин "арил" обозначает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую один, два или три кольца, где такие кольца могут быть конденсированными. Если кольца являются конденсированными, тогда одно из колец должно быть полностью ненасыщенным и конденсированное(ые) кольцо(а) может(гут) быть полностью насыщенным(и), частично ненасыщенным(и) или полностью ненасыщенным(и). Термин "конденсированный" означает, что имеется второе кольцо (т.е. присоединенное или образованное), имеющее два соседних атома, общие (т.е. совместно используемые) с первым кольцом. Термин "слитый" эквивалентен термину "конденсированный". Термин "арил" охватывает ароматические радикалы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, бифенил, бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онил, 2,3-дигидро-1H-инденил и 1,2,3,4-тетрагидронафталинил.

"Циклоалкил" относится к неароматическому кольцу, которое полностью гидрировано, имеющему одно, два или три кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, где конденсирование определено выше. Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть связаны мостиковыми связями или быть спироциклическими по природе, где каждое отдельное кольцо в бицикле содержит от 3 до 8 атомов. Примеры таких карбоциклических колец включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранные из кислорода, азота и серы, и имеющую один, два или три кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, где конденсирование определено выше. Термин "гетероарил" включает фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридилил, пиридазил, пиримидинил, пиразинил, пиридин-2(1H)-онил, пиридазин-2(1H)-онил, пиримидин-2(1H)-онил, пиразин-2(1H)-онил, имидазо[1,2-a]пиридилил, пиразоло[1,5-a]пиридилил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридилил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридилил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетра-

гидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол, но не ограничивается ими.

Понятно, что если карбоциклическая или гетероциклическая группировка может быть связанной или иным образом присоединенной к обозначенному субстрату при помощи различных кольцевых атомов без обозначения конкретной точки присоединения, тогда рассматриваются все возможные точки, как через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин "пиридил" обозначает 2-, 3- или 4-пиридил, термин "тиенил" обозначает 2- или 3-тиенил и т.п.

"Пациент" относится к теплокровным животным, таким как, например, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, кошки, кролики, собаки, крупный рогатый скот, козы, овцы, лошади, обезьяны, шимпанзе и люди.

Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают, что вещество или композиция должна быть химически и/или токсикологически совместима с другими ингредиентами, содержащими композицию, и/или млекопитающим, которого лечат при помощи них.

Используемые здесь выражения "реакционно-инертный растворитель" и "инертный растворитель" относятся к растворителю или их смеси, которая не взаимодействует с исходными веществами, реактивами, промежуточными соединениями или продуктами так, чтобы отрицательно влиять бы на выход желаемого продукта.

Используемый здесь термин "избирательность" или "избирательный" относится к большому действию соединения в первом анализе по сравнению с действием того же самого соединения во втором анализе. Например, в "избирательных в отношении кишечника" соединениях первый анализ приведен в отношении периода полувыведения соединения в тонкой кишке, а второй анализ приведен в отношении периода полувыведения соединения в печени.

"Терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения по настоящему изобретению, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) уменьшает интенсивность, ослабляет или устраняет один или более чем один из симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или замедляет начало проявления одного или более чем одного из симптомов описанного здесь конкретного заболевания, состояния или расстройства.

Используемый в настоящей заявке термин "лечение", "лечить" или "процесс лечения" охватывает предупреждающее, т.е. профилактическое и паллиативное лечение, т.е. облегчающее, уменьшающее интенсивность или замедляющее прогресс заболевания (или состояния) пациента или какого-либо повреждения ткани, ассоциирующегося с заболеванием.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах. Если не указано иное, то предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включающие рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, тогда цис- и транс- формы, а также смеси включены в объем изобретения.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, как правило, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) или сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), на смоле с асимметричной неподвижной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% изопропанола, как правило от 2 до 20% и от 0 до 5% алкиламина, как правило 0,1% диэтиламина (DEA) или изопропиламина. Концентрирование элюента позволяет получить обогащенную смесь.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических свойств при помощи способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным соединением, таким как хиральный спирт или гидрохлорид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, путем гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены путем использования хиральной колонки для HPLC. В качестве альтернативы, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы путем использования оптически активного исходного вещества, путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реактивов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем превращения одного стереоизомера в другой путем асимметричного превращения.

Когда соединения по настоящему изобретению имеют два или более чем два стереогенных центра и абсолютная или относительная стереохимия приведена в названии, тогда обозначения R и S относятся соответственно к каждому стереогенному центру в восходящей числовой последовательности (1, 2, 3 и т.п.) в соответствии с традиционными схемами нумерации IUPAC (Международного союза теоретиче-

ской и прикладной химии) для каждой молекулы. Когда соединения по настоящему изобретению обладают одним или более чем одним стереогенным центром и никакая стереохимия не приведена в названии или структуре, тогда понятно, что название или структура, как предполагается, охватывает все формы соединения, включая рацемическую форму.

Соединения по изобретению могут содержать олефиноподобные двойные связи. При наличии таких связей соединения по изобретению существуют в виде цис и транс конфигураций и в виде их смесей. Термин "цис" относится к ориентации двух заместителей друг относительно друга и плоскости кольца (оба "выше" или оба "ниже"). Аналогично, термин "транс" относится к ориентации двух заместителей друг относительно друга и плоскости кольца (заместители расположены на противоположных сторонах от кольца).

Возможно, что промежуточные соединения и соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам, обладающим различными энергиями, которые являются взаимопревращаемыми через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения путем миграции протона, такие как кето-энольные и имин-энаминовые изомеризации.

Валентные таутомеры включают взаимопревращения путем реорганизации некоторых из связывающих электронов.

В объем заявленных соединений в соответствии с настоящим изобретением включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы (I), включая соединения, проявляющие более чем один тип изомерии, и смеси одного или более чем одного из этих соединений. Также включены соли присоединения кислоты или основные соли, в которых противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения формулы (I), где один или более чем один из атомов заменен на атомы, имеющие тот же самый атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе.

Примеры изотопов, подходящие для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченые соединения формулы (I), например соединения, включающие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях по распределению лекарственного вещества и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели с точки зрения легкости их включения и готовых средств для обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например увеличенного периода полувыведения *in vivo* или уменьшенных требований к дозе, и следовательно в некоторых случаях может быть предпочтительным.

Замещение изотопами, излучающими позитроны, такими как C, F, O и N, может быть полезно в исследованиях при помощи позитронно-эмиссионной томографии (PET) для проверки степени занятости рецептора субстратом.

Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, могут быть получены при помощи традиционных способов, известных специалистам в данной области техники, или при помощи способов, аналогичных способам, описанным в примерах и способах получения по изобретению с использованием соответствующих изотопно-меченых реактивов вместо ранее используемого немеченого реактива.

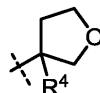
Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены и использованы сами по себе или, когда возможно, в форме их фармацевтически приемлемой соли. Термин "соли" относится к неорганическим и органическим солям соединений по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, или путем отдельной обработки соединения подходящей органической или неорганической кислотой либо основанием и выделения соли, образующейся таким образом. Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты к вышеупомянутым основным соединениям по изобретению, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты (т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, гексафторфосфат, бензолсульфонат, тозилат, формиат, трифторацетат, оксалат, безилат, пальмитат, памоат, малонат, стеарат, лаурат, малат, борат, пара-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат))).

Изобретение также относится к солям присоединения основания к соединениям по настоящему

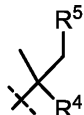
изобретению. Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реактивов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по настоящему изобретению, которые являются кислыми по природе, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например, лития, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммония или водорастворимые соли присоединения амина, такие как N-метилглюкамин(меглумин), тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и низший алканоламмоний, а также другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов, но не ограничиваются ими. См., например, Berge et al. J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной кристаллической форме (как правило, называемой "полиморфом"). Полиморфы могут быть получены путем кристаллизации в различных условиях, например с использованием различных растворителей или различных смесей растворителей для перекристаллизации; при кристаллизации при различных температурах; и/или при различных путях охлаждения, находящихся в диапазоне от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены путем нагревания или плавления соединения по настоящему изобретению с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов может быть определено при помощи NMR (ядерный магнитный резонанс) спектроскопии с твердым зондом, IR (инфракрасной) спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей на порошке или других таких методов.

В одном из воплощений R^3 представляет собой



В другом воплощении R^3 представляет собой



В еще одном воплощении R^1 представляет собой метил.

В еще одном воплощении R^4 представляет собой H, $-CH_2OH$ или циано.

В другом воплощении соединение представляет собой

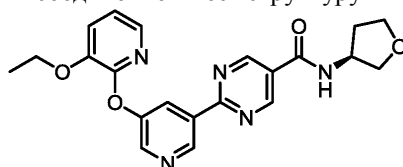
- (S)-2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- N-(2-цианопропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-метил-1,1-диокситетрагидротиофен-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
- (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

(*R*)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(2-метил-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (*S*)-2-(5-((3-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (*S*)-3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
N-(1,1-диоксидотетрагидротифен-3-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (*R*)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; или
 2-(5-((3-этоксипиразин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном воплощении соединение представляет собой

(*R*)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид ;
 (*S*)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; или
 (*S*)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
 или их фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном воплощении соединение имеет структуру



или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (Ia) или соль соединения может присутствовать в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Эта композиция может дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовоспалительного агента, антидиабетического агента и агента, модулирующего холестерин/липиды.

В одном воплощении способ лечения диабета включает введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения пациенту, нуждающемуся в этом.

В другом воплощении способ лечения метаболического или связанного с метаболизмом заболевания, состояния или расстройства включает стадию введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В другом воплощении способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из гиперлипидемии, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного сахарного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним наступлением (EOD), атипичного диабета с ранним наступлением (YOAD), диабета взрослого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с неполноценным питанием, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических кровеносных сосудов,

перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда (например, некроза или апоптоза), дислипидемии, пост-прандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний уменьшенных уровней глюкозы натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, ожирения, остеопороза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, периферической артериальной болезни, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, ишемической болезни сердца, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, инсульта, сосудистого рестеноза, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, состояний нарушенной толерантности к глюкозе, состояний уменьшенных уровней глюкозы натощак, ожирения, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, язв стопы и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушенной податливости сосудов, гиперлипипропротеинемии апо-В, болезни Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной деятельности, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, и синдрома раздраженного кишечника, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), включает введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В настоящем изобретении раскрыт способ лечения метаболического или связанного с метаболизмом заболевания, состояния или расстройства, который включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, двух отдельных фармацевтических композиций, содержащих:

- (1) первую композицию по настоящему изобретению; и
- (2) вторую композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из агента против ожирения и антидиабетического агента, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Указанный способ осуществляют, когда указанную первую композицию и указанную вторую композицию вводят одновременно.

Указанный способ также осуществляют, когда первую композицию и указанную вторую композицию вводят последовательно и в любом порядке.

В одном из воплощений, когда вводят две композиции, первую композицию и вторую композицию вводят одновременно. В другом воплощении первую композицию и вторую композицию вводят последовательно и в любом порядке.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы при помощи синтетических путей, которые включают процессы, аналогичные хорошо известным в химической области техники, в особенности в свете приведенного здесь описания. Исходные вещества как правило доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), или легко получаются с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получают при помощи способов, в общем описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступную через базу данных в режиме реального времени Beilstein)). Многие из используемых здесь соединений родственны или получаются из соединений, к которым существует существенный научный интерес и коммерческая потребность, и соответственно множество таких соединений имеется в продаже или о них сообщается в литературе или они легко получают из других общедоступных веществ при помощи способов, приведенных в литературе.

Для иллюстративных целей реакционные схемы, изображенные ниже, представляют возможные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных реакционных стадий можно найти в приведенном ниже разделе примеры. Специалисту в данной области техники понятно, что другие пути синтеза могут быть использованы для синтеза соединений по изобретению. Хотя специфические исходные материалы и реагенты обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразия производных и/или условий реакций. Кроме того, множество из соединений, получаемых при помощи описанных ниже способов, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционных химических методов, хорошо известным специалистам в данной области техники.

Следует отметить, что при получении соединений формулы I некоторым из способов получения, пригодных для получения описанных здесь соединений, может требоваться защита отдаленной функциональной группы (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках соединения формулы I). Потребность в такой защите будет варьировать в зависимости от природы отдаленной функциональной группы и условий способов получения. Потребность в такой защите легко определяется специалистом в данной области техники. Применение таких способов введения/удаления защиты также находится в пределах знаний специалиста в данной области техники. Общее описание защитных групп и их использование смотри в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley &

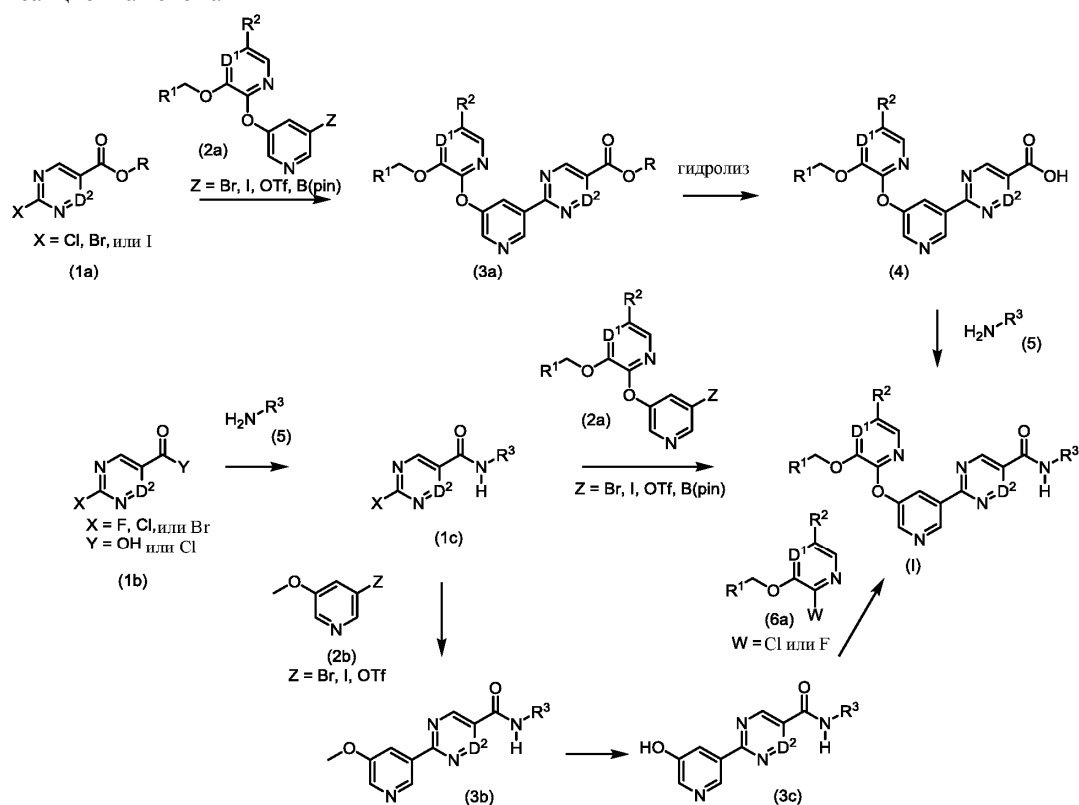
Sons, New York, 1991.

К примеру, некоторые соединения содержат функциональные группы первичных аминов или карбоновых кислот, которые могут взаимодействовать с реакционными группами, расположенными в других частях молекулы, в том случае, если они остаются незащищенными. Соответственно, такие функциональные группы могут быть защищены при помощи подходящей защитной группы, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают защитные группы, которые обычно используются в пептидном синтезе (такие как N-трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) для аминов и низшие алкиловые или бензиловые эфиры для карбоновых кислот), которые, как правило, химически не взаимодействуют в описанных реакционных условиях и, как правило, могут быть удалены без химического изменения другой функциональной группы в соединениях формулы I и Ia.

Предполагается, что описанные ниже реакционные схемы предоставляют общее описание методологии, используемой при получении соединений по настоящему изобретению. Некоторые из соединений по настоящему изобретению содержат один хиральный центр. На следующих схемах общие способы получения соединений представлены либо в рацемической, либо в энантиомернообогащенной форме. Специалисту в данной области техники понятно, что все синтетические превращения могут быть точно осуществлены схожим образом независимо от того, являются ли вещества энантиомернообогащенными или рацемическими. Кроме того, разделение до нужного оптически активного вещества может быть осуществлено в любой желаемый момент в последовательности с использованием хорошо известных способов, таких как способы, описанные здесь и в химической литературе.

На реакционных схемах I и II переменные D^1 , D^2 , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как описано в кратком изложении сущности изобретения за исключением того, если указано иное. Переменная R представляет собой метил или этил. На реакционной схеме I представлены общие процедуры, которые могут быть использованы для получения соединений по настоящему изобретению, имеющих формулу (I).

Реакционная схема I



Соединения формулы (I) могут быть синтезированы, начиная с подходящих промежуточных соединений при помощи способов, описанных в литературе, например в J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monatsh. Chem., 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Res. Dev. 2014, 18, 1145-1152; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973; Org. Lett. 2011, 13, 1840-1843; Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2014, 3, 995; Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 2012, 3, 97. Промежуточные соединения (Ia) и (Ib) имеются в продаже и/или могут быть получены при помощи способов, известных специалистам в данной области техники. Например, промежуточные соединения (Ia) и (Ib) могут быть синтезированы при помощи способов, описанных в литературе, например в J. Med. Chem. 2000, 43, 3995;

Org. Proc. Res. Dev. 2010, 14, 936. Промежуточные соединения (2a) и (2b) имеются в продаже или описаны в литературе и могут быть получены при помощи способов, известных специалистам в данной области техники, включая способы, описанные ниже (реакционная схема II).

Промежуточное соединение (3a) может быть получено из промежуточных соединений (1a) и (2a) в реакции сочетания, опосредованной переходным металлом. Один из галогенидов (1a) или (2a) может быть превращен в металлоорганический реактив, такой как бороновая кислота, цинкат, станнан или производное Гриньяра, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Получающийся в результате металлоорганический реактив затем может взаимодействовать с другим галогенидным промежуточным соединением в реакции перекрестного сочетания, катализируемой переходным металлом. Предпочтительно, промежуточное соединение (2a) превращают в цинкат и сочетают с промежуточным соединением (1a) с использованием палладиевого или никелевого катализатора в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, 1,2-диметоксиэтан, диоксан, DMSO (диметилсульфоксид), DMF (N,N-диметилформамид) или THF (тетрагидрофуран), в присутствии подходящего лиганда, и основания, такого как трет-бутоксид натрия, калия или лития либо карбонат цезия, при температуре от 10 до 130°C при помощи способов, описанных в литературе, например в J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monath Chem, 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Res. Dev. 2014, 18, 1145-1152 или других способов, известных специалистам в данной области техники.

Промежуточное соединение (4) может быть получено из сложного эфира (3a) путем реакции гидролиза в условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники. Предпочтительно, промежуточное соединение (3a, R представляет собой метил или этил) обрабатывают водным основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия, в подходящем растворителе или смеси растворителей, состоящей из воды, метанола и/или THF, при температуре от 20 до 60°C.

Соединения формулы (I) могут быть получены из кислоты (4) и амина (5) в условиях образования амида, хорошо известных специалистам в данной области техники, с использованием реактивов для реакции сочетания, таких как пропан фосфоновой кислоты ангидрид (T₃P), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), бензотриазо-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат метанаминий (HATU), оксалил хлорид, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолия хлорид (DMC), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDCI) или 1-гидроксибензотриазол (HOBT) в реакционно-инертном растворителе, таком как ацетонитрил, дихлорметан (DCM), DMF, DMSO или THF, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N-метилморфолин или N,N-диизопропилэтиламин, при температуре от 10 до 90°C, предпочтительно от 20 до 65°C.

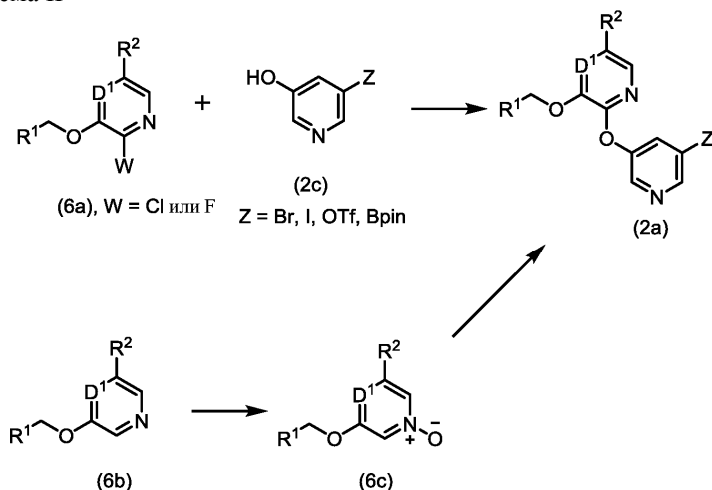
Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены при помощи двухстадийной последовательности из промежуточного соединения (1b) и амина (5) путем реакции амидного сочетания с получением промежуточного соединения (1c), с последующей опосредованной металлом реакции сочетания с арилгалогенидом (2a). Предпочтительно, промежуточное соединение (1c) получают из кислого хлорида (1b, Y представляет собой Cl) и амина (5) в присутствии основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, в реакционно-инертном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от -20 до 30°C, предпочтительно от -20 до 0°C. Альтернативно, промежуточное соединение (1c) может быть получено из кислоты (1b, Y представляет собой OH) и амина (5) в присутствии реактива для амидного сочетания, такого как пропан фосфоновой кислоты ангидрид (T₃P), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), бензотриазо-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат метанаминий (HATU), O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолия хлорид (DMC), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (EDCI) или 1-гидроксибензотриазол (HOBT), в реакционно-инертном растворителе, таком как ацетонитрил, дихлорметан, DMF, DMSO или THF, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N-метилморфолин или N,N-диизопропилэтиламин, при температуре от 10 до 90°C. Соединения формулы (I) затем могут быть получены из галогенидов (1c) и (2a) в реакции сочетания, опосредованной переходным металлом. Один из галогенидов (1c) или (2a) может быть превращен в металлоорганический реактив, такой как бороновая кислота, цинкат, станнан или производное Гриньяра, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Получающийся в результате металлоорганический реактив затем может взаимодействовать с другим галогенидным промежуточным соединением в реакции перекрестного сочетания, катализируемой переходным металлом. Предпочтительно, промежуточное соединение (2a) превращают в цинкат и связывают с промежуточным соединением (1c) с использованием палладиевого или никелевого катализатора в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, 1,2-диметоксиэтан, диоксан, DMSO, DMF или THF, в присутствии подходящего лиганда и основания, такого как трет-бутоксид натрия, калия или лития либо карбонат цезия, при температуре от 10 до 130°C при помощи способов, описанных в литературе, например в J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monath. Chem., 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Res. Dev. 2014, 18, 1145-1152 или других способов, известных специалистам в данной области техники.

Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены из промежуточного соединения (1c)

при помощи трехстадийной последовательности, включающей добавление гетероарил галогенида (2b) с последующим деметилированием и добавлением арилгалогенида (6a). Промежуточное соединение (3b) может быть получено путем опосредованной переходным металлом реакции сочетания, начиная с галогенидов (1c) и (2b). Один из галогенидов (1c) или (2b) может быть превращен в металлоорганический реактив, такой как бороновая кислота, цинкат, станнан или производные Гриньяра, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Получающийся в результате металлоорганический реактив затем может взаимодействовать с другим галогенидным промежуточным соединением в реакции перекрестного сочетания, катализируемой переходным металлом. Предпочтительно, промежуточное соединение (2b) превращают в цинкат и связывают с промежуточным соединением (1c) с использованием палладиевого или никелевого катализатора в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, 1,2-диметоксиэтан, диоксан, DMSO, DMF или THF, в присутствии подходящего лиганда и основания, такого как трет-бутоксид натрия, калия или лития, либо карбонат цезия, при температуре от 10 до 130°C при помощи способов, описанных в литературе, например в *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2990-3003; *Monatsh. Chem.*, 2012, 143, 1575-1592; *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 6342-6363; *Org. Proc. Res. Dev.* 2014, 18, 1145-1152, или других способов, известных специалистам в данной области техники. Промежуточное соединение (3c) может быть получено из промежуточного соединения (3b) путем деметилирования с использованием галогеноводородных кислот, таких как гидробромид, оснований, таких как гидроксид натрия или алкоксид натрия, трибромид бора, тиол, или других способов, известных специалистам в данной области техники. Например, деметилирование может быть осуществлено при помощи способов, описанных в литературе, например в *Arch. Pharm. Res.* 2008, 31, 305-309; *Tetrahedron*, 2005, 61, 7833-7863; *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 2007, 370-382. Соединения формулы (I) затем могут быть получены из гетероарил галогенида (6a) в реакции нуклеофильного ароматического замещения спиртом (3c) в реакционно-инертном растворителе, таком как диметилсульфоксид (DMSO), N,N-диметилформамид (DMF), ацетонитрил или тетрагидрофуран (THF), в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия, триэтиламин (TEA) или N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), при температуре от 20 до 160°C. Предпочтительно, промежуточные соединения (6a) и (3c) взаимодействуют в DMSO, THF или ацетонитриле в присутствии триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина при температуре от 100 до 160°C с получением соединений формулы (I) при помощи способов, описанных в литературе, например в *Tetrahedron* 2005, 62 6000-6005, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(7), 3036-3059.

На реакционной схеме II изложен синтез промежуточных соединений (2a).

Реакционная схема II



Промежуточные соединения (6a), (6b), и (2c) имеются в продаже или описаны в литературе и могут быть получены при помощи способов, известных специалистам в данной области техники. Промежуточное соединение (2a) может быть синтезировано путем реакции нуклеофильного ароматического замещения гетероарил галогенида (6a) с гидроксипиридином (2c) в реакционно-инертном растворителе, таком как диметилсульфоксид (DMSO), N,N-диметилформамид (DMF), ацетонитрил, N-метил-2-пирролидинон (NMP) или тетрагидрофуран (THF), в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия, карбонат калия, триэтиламин (TEA) или N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), при температуре от 20 до 160°C. Предпочтительно, промежуточные соединения (6a) и (2c) взаимодействуют в DMSO, NMP или ацетонитриле в присутствии триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина при температуре от 100 до 160°C с получением промежуточного соединения (2a) с использованием способов, описанных в литературе, например в: *Tetrahedron* 2005, 62 6000-6005, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(7), 3036-3059. Альтернативно, промежуточное соединение (2a) может быть синтезировано путем катализируемого переходным металлом образования простого эфира между гидроксипиридином (2c) и ароматическим галогенидом (6a) с использованием способов, таких как способы, описанные в: Ad-

vanced Synthesis & Catalysis, 2011, 353, 3403-3414; Chemistry - A European Journal, 2015, 21, 8727-8732; Synlett 2012, 23, 101; J. Org. Chem. 2009, 74, 7187; Org. Lett. 2007, 9, 643; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973. Подходящие исходные вещества (6a) и (2c) могут быть обработаны солью металла, такой как хлорид меди (I), бромид меди (I) или йодид меди (I), и лигандом, таким как 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион, 1,10-фенантролин или другим подходящим лигандом, в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, DMSO или DMF, в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат цезия или фосфат калия, при температуре от 80 до 120°C. Предпочтительно, подходящие исходные вещества (6a) и (2c) обрабатывают хлоридом меди (I) и 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дионом в толуоле в присутствии карбоната цезия при температуре от 100 до 120°C.

Альтернативно, промежуточное соединение (2a) может быть получено в результате двухстадийной последовательности, включающей образование N-оксида (6c) с последующим добавлением гидроксипиридина (2c). N-оксид (6c) может быть получен из окисляющих агентов, таких как мета-хлорпероксибензойная кислота, перекись водорода, перманганат калия, или других окисляющих агентов, известных специалистам в данной области техники, в реакционно-инертном растворителе, таком как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или ацетонитрил, при температуре от 0 до 25°C. Предпочтительно, промежуточное соединение (6b) взаимодействует в дихлорметане с мета-хлорпероксибензойной кислотой при температуре от 10 до 25°C с получением промежуточного соединения (6c). Промежуточное соединение (2a) может быть получено из промежуточного соединения (6c) и промежуточного соединения (2c) в присутствии бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBroP) в реакционно-инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, дихлорметан или диоксан, при температуре от 10 до 25°C. Предпочтительно, промежуточное соединение (6c) взаимодействует с промежуточным соединением (2c) в присутствии бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата в тетрагидрофуране при температуре от 10 до 25°C, как описано в Org. Lett, 2011, 13, 1840-1843.

Комбинационные агенты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены сами по себе или в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом. Под "введены в комбинации" или "комбинированной терапией" понимают, что соединение по настоящему изобретению и один или более чем один дополнительный терапевтический агент вводят млекопитающему, которое лечат, одновременно. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен одновременно или последовательно в любой последовательности в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени таким образом, чтобы обеспечивать желаемое терапевтическое действие. Таким образом, описанные здесь способы предупреждения и лечения включают применение комбинационных агентов.

Комбинационные агенты вводят млекопитающему в терапевтически эффективном количестве. Под "терапевтически эффективным количеством" понимают количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении самого по себе или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом млекопитающему, эффективно для лечения требуемого заболевания/состояния, например ожирения, диабета и сердечно-сосудистых состояний, таким как антигипертензивные агенты и ишемическая болезнь сердца.

Примеры подходящих антидиабетических агентов включают (например, инсулины, метформин, ингибиторы DPPIV, агонисты, аналоги и миметики GLP-1, ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 1 (SGLT1) и SGLT2). Подходящие антидиабетические агенты включают ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC), такой как описанный в WO 2009144554, WO 2003072197, WO 2009144555 и WO 2008065508, ингибитор диацилглицерин О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), такой как описанный в WO 09016462 или WO 2010086820, AZD7687 или LCQ908, ингибиторы моноацилглицерин О-ацилтрансферазы, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатор 5'АМФ-активируемой активируемой протеинкиназы (AMPK), сульфонилмочевину (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабинез, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликвидон, глизоламид, толазамид и толбутамид), меглитинид, ингибитор α -амилазы (например, тендамистат, трестатин и AL-3688), ингибитор α -глюкозидгидролазы (например, акарбоза), ингибитор α -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоза, эмиглитат, миглитол, воглибоза, прадимицин-Q и салбостатин), агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, γ (PPAR γ) (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон и розиглитазон), агонист PPAR α/γ (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 и SB-219994), бигуанид (например, метформин), модулятор глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такой как агонист (например, эксендин-3 и эксендин-4), лираглутид, албиглутид, эксенатид (Byetta®), албиглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, NN-9924, TTP-054, ингибитор протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, тродусквемин, гиртиозаловый (hyrtiosal) экстракт и соединения, раскрытые в Zhang S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), активатор SIRT-1 (сиртуина-1) (например, ресвератрол, GSK2245840 или GSK184072), ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, раскрытые в WO 2005116014, ситаглиптин,

вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин), усилитель секреции инсулина, ингибитор окисления жирных кислот, антагонист A2, ингибитор с-jun-аминоконцевой киназы (JNK), активаторы глюкокиназы (GKa), такие как описано в WO 2010103437, WO 2010103438, WO 2010013161, WO 2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, инсулин, миметик инсулина, ингибитор гликогенфосфоорилазы (например, GSK1362885), агонист рецептора VPAC2, ингибиторы SGLT2 (натрий-зависимый переносчик глюкозы 2), такие как описанные в E.C. Chao et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (July 2010), включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин (CSG452), эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также описанные в WO 2010023594, модулятор рецептора глюкагона, такой как описанные в Demong D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 119-137, модуляторы связанного с G-белком рецептор 119 (GPR119), в частности агонисты, такие как описанные в WO 2010140092, WO 2010128425, WO 2010128414, WO 2010106457, Jones R.M. et al., *Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производные или аналоги FGF21 (фактор роста фибробластов 21), такие как описанные в Kharitonov A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(4) 359-364, модуляторы рецептора TGR5 (также называемого GPBAR1), в частности агонисты, такие как описанные в Zhong M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396, и INT777, агонисты GPR40, такие как описанные в Medina J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая TAK-875, модуляторы GPR120, в частности агонисты, активаторы высокоаффинного рецептора никотиновой кислоты (HM74A) и ингибиторы SGLT1, такие как GSK1614235, но не ограничиваясь ими. Дополнительный типичный перечень антидиабетических агентов, которые могут быть комбинированы с соединениями по настоящему изобретению, можно найти, например, на с. 28, строка 35 - с. 30, строка 19 в WO 2011005611. Предпочтительные антидиабетические агенты представляет собой метформин и ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин). Другие антидиабетические агенты могут включать ингибиторы или модуляторы ферментов карнитинпальмитилтрансфераз, ингибиторы фруктозо-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы C-C рецептора хемокина 2 (CCR2) и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (протеинкиназа C) (например, PKC α , PKC β , PKC γ), ингибиторы синтазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, соматостатиновых рецепторов (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы киназ пируватдегидрогеназы 2 (PDHK2) или PDHK4, ингибиторы киназы киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 4 (MAP4K4), модуляторы семейства интерлейкина 1 (IL1), включая IL-1 β , модуляторы ретиноидного X-рецептора (RXR) α . Дополнительно, подходящие антидиабетические агенты включают механизмы, перечисленные в Carpio P.A., Goodwin B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Подходящие агенты против ожирения включают ингибиторы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11 β -HSD тип 1), ингибитор стеариол-CoA-десатуразы-1 (SCD-1), агонисты меланокортинового рецептора 4 (MCR-4), агонисты холецистокинина-A (CCK-A), ингибиторы обратного захвата моноаминов (такие как сибутрамин), симпатомиметические агенты, β_3 адренергические агонисты, агонисты дофамина (такие как бромкриптин), аналоги меланоцитостимулирующего гормона, агонисты 5HT2c, антагонисты меланинконцентрирующего гормона, лептин (белок OB), аналоги лептина, агонисты лептина, антагонисты галанина, ингибиторы липаз (такие как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат), анорексигенные агенты (такие как агонист бомбезина), антагонисты нейропептида-Y (например, антагонисты NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (включая его аналоги), тиреомиметические агенты, дегидроэпиандростерон или его аналог, агонисты или антагонисты глюкокортикоидов, антагонисты орексина, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, циларные нейротрофические факторы (такие как AxokineTM производства Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY и Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), ингибиторы агути-подобного белка (AGRP) человека, антагонисты грелина, антагонисты или обратные агонисты гистамина 3, агонисты нейромедина U, ингибиторы микросомального белка, переносящего триглицериды/аполипопротеин В (MTP/ApoB) (например, селективно действующие в кишечнике ингибиторы MTP, такие как дирлотапид), опиоидные антагонисты, орексиновые антагонисты, комбинация налтрексона с бупроприоном и т.п.

Предпочтительные агенты против ожирения для применения в комбинационных аспектах настоящего изобретения включают действующие селективно в кишечнике ингибиторы MTP (например, дирлотапид, митратапид и имплитапид, R56918 (CAS № 403987) и CAS № 913541-47-6), агонисты CCKa (например, N-бензил-2-[4-(1H-индол-3-илметил)-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-2,3,6,10b-тетраазабензо[e]азулен-6-ил]-N-изопропилацетамид, описанный в публикации PCT № WO 2005/116034 или публикации США № 2005-0267100 A1), агонисты 5HT2c (например, лоркасерин), агонист MCR4 (например, соединения, описанные в US 6818658), ингибитор липазы (например, цетилистат), PYY₃₋₃₆ (используемый здесь "PYY₃₋₃₆" включает аналоги, такие как пегилированный PYY₃₋₃₆, например, описанный в публикации US 2006/0178501), опиоидные антагонисты (например, налтрексон), комбинация налтрексона с бупроприоном, олеил-эстрон (CAS № 180003-17-2), обинепитид (TM30338), прамлинтид (Symmlin®),

тезофензин (NS2330), лептин, лираглутид, бромкриптин, орлистат, эксенатид (Byetta®), AOD-9604 (CAS № 221231-10-3), фентермин и топирамат (товарный знак: Qsymia) и сибутрамин. Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и комбинационные терапии применяются в сочетании с физическими упражнениями и разумной диетой.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с агентами, модулирующими уровень холестерина (включая агенты, снижающие уровень холестерина), такими как ингибитор липазы, ингибитор гидроксиметилглутарил-CoA (HMG-CoA)-редуктазы, ингибитор HMG-CoA-синтазы, ингибитор экспрессии гена HMG-CoA-редуктазы, ингибитор экспрессии гена HMG-CoA-синтазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина CETP, ингибитор абсорбции желчных кислот, ингибитор абсорбции холестерина, ингибитор синтеза холестерина, ингибитор скваленсинтазы, ингибитор скваленэпоксидазы, ингибитор скваленциклазы, комбинированный ингибитор скваленэпоксидазы/скваленциклазы, фибрат, ниацин, ионообменная смола, антиоксидант, ингибитор ацил-CoA-холестерин-ацилтрансфераза (ACAT) или секвестрант желчных кислот или такой агент, как мипомерсен.

Примеры подходящих агентов, снижающих уровень холестерина/липидов, и терапевтических средств липидного профиля, включают: ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (например, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, NK-104 (также известный как итавастатин, либо нисвастатин, либо нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, либо атавастатин, либо висастатин)); ингибиторы скваленсинтазы; фибраты; секвестранты желчных кислот (такие как квестран); ингибиторы ACAT; ингибиторы МТР; ингибиторы липооксигеназы; ингибиторы абсорбции холестерина; и ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина. Другие атеросклеротические агенты включают модуляторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

Соединение формулы I может быть введено вместе с агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), такими как орлистат, TZD и другие инсулин-сенситизирующие агенты, аналоги фактора роста фибробластов 21 (FGF21), метформин, этиловые эфиры кислоты омега-3 (например, ловаза), фибраты, ингибиторы редуктазы HMG CoA, эзитимиб, пробукол, урсодезоксихолиновая кислота, агонисты рецептора желчных кислот 5 (TGR5), агонисты фарнезоидного рецептора X (FXR), витамин E, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты CB1, карнитин, N-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налтрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2, фентермин, топирамат, аналоги инкретина (GLP и GIP) и блокаторы ангиотензинового рецептора.

Дополнительный фармацевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из цистеамин или его фармацевтически приемлемой соли, цистамина или его фармацевтически приемлемой соли, антиоксидантного соединения, лецитина, комплекса витамина B, препаратов соли желчной кислоты, антагонистов каннабиноидного рецептора-1 (CB1), обратных агонистов каннабиноидного рецептора-1 (CB1), регуляторов активности антисмысловой конструкции РНК для ингибирования протеинтирозинфосфатазы PTPRU, замещенного по гетероатому пиперидина и его производных, азациклопентанового производного, способного ингибировать стеароил-коэнзим $\alpha\delta$ -9 десатуразу, ациламидного соединения, обладающего действием, усиливающим секрецию или индуцирующим активность адипонектина, четвертичного аммониевого соединения, глатирамер ацетата, пентраксиновых белков, ингибитора редуктазы HMG-CoA, n-ацетилцистеина, изофлавонового соединения, макролидного антибиотика, галектинового ингибитора, антитела или любой их комбинации.

Дополнительные терапевтические агенты включают противосвертывающие агенты или агенты, ингибирующие свертывание крови, антитромбоцитарные агенты или агенты, ингибирующие тромбоциты, тромбиновые ингибиторы, тромболитические или фибринолитические агенты, антиаритмические агенты, антигипертензивные агенты, блокаторы кальциевого канала (тип L и тип T), сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агенты-доноры NO, такие как органонитраты, агенты, способствующие выделению NO, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы, агенты, уменьшающие уровень холестерина/липидов, и агенты терапии липидного профиля, антидиабетические агенты, антидепрессанты, противовоспалительные агенты (стероидные и не стероидные), агенты против остеопороза, гормонозаместительные терапевтические агенты, пероральные контрацептивы, агенты против ожирения, противотревожные агенты, антипролиферативные агенты, противоопухолевые агенты, агенты против язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гормон роста и/или усиливающие секрецию гормона роста агенты, тиреомиметические агенты (включая антагонисты рецептора тиреоидного гормона), противоинфекционные агенты, противовирусные агенты, антибактериальные агенты и противогрибковые агенты.

Включены агенты, используемые в ICU (отделение интенсивной терапии), например добутамин, дофамин, эпинефрин, нитроглицерин, нитропруссид и т.п.

Включены комбинированные агенты, пригодные для лечения васкулита, например азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, мофетил, ритуксимаб и т.п.

В настоящем изобретении раскрыта комбинация, в которой второй агент представляет собой по

меньшей мере один агент, выбранный из ингибитора фактора Ха, противосвертывающего агента, анти-тромбоцитарного агента, ингибирующего тромбин агента, тромболитического агента и фибринолитического агента. Примеры ингибиторов фактора Ха включают аликсабан и ривароксабан. Примеры подходящих противосвертывающих агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают гепарины (например, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, такие как эноксапарин и далтепарин).

Второй агент представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из варфарина, дабигатрана, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахарида, гирудина, аргатробанов, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дроксикама, диклофенака, сульфинпиразона, пироксикама, тиклопидина, клопидогрела, тирофибана, эпителифатида, абциксимаба, мелагатрана, дисульфатогирудина, активатора тканевого плазминогена, модифицированного активатора тканевого плазминогена, анистреплазы, урокиназы и стрептокиназы.

Предпочтительный второй агент представляет собой по меньшей мере один антитромбоцитарный агент. Особенно предпочтительные антитромбоцитарные агенты представляют собой аспирин и клопидогрел.

Используемый в настоящей заявке термин "антитромбоцитарные агенты" (или "ингибирующие тромбоциты агенты") обозначает агенты, которые ингибируют тромбоцитарную функцию, например путем ингибирования агрегации, адгезии или гранулярной секреции тромбоцитов. Агенты включают различные известные нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAIDs), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, сулиндак, индометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфинпиразон, пироксикам и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, но не ограничиваются ими. Из NSAIDs предпочтительны аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и ингибиторы COX-2, такие как CELEBREX или пироксикам. Другие подходящие агенты, ингибирующие тромбоциты, включают антагонисты Pb/IIIa (например, тирофибан, эпителифатид и абциксимаб), антагонисты рецептора тромбоксана A_2 (например, ифетробан), ингибиторы синтазы тромбоксана A_2 , ингибиторы PDE-III (например, плетал, дипиридамол) и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Также предполагается, что используемый в настоящей заявке термин "антитромбоцитарные агенты" (или "ингибирующие тромбоциты агенты") включает антагонисты рецептора ADP (аденозиндифосфат), предпочтительно антагонисты пуринергических рецепторов P_2Y_1 и P_2Y_{12} , причем P_2Y_{12} является более предпочтительным. Предпочтительные антагонисты рецептора P_2Y_{12} включают тикагрелор, прасугрел, тиклопидин и клопидогрел, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Клопидогрел представляет собой еще более предпочтительный агент. Тиклопидин и клопидогрел также представляют собой предпочтительные соединения, поскольку они, как известно, являются щадящими в отношении желудочно-кишечного тракта при использовании.

Используемый в настоящей заявке термин "тромбиновые ингибиторы" (или "антитромбиновые агенты") обозначает ингибиторы сериновой протеазы тромбина. При ингибировании тромбина нарушаются различные опосредованные тромбином процессы, такие как опосредованная тромбином активация тромбоцитов (например, агрегация тромбоцитов, и/или гранулярная секреция ингибитора-1 активатора плазминогена и/или серотонина) и/или образование фибрина. Специалистам в данной области техники известно множество тромбиновых ингибиторов, и предполагается, что эти ингибиторы используются в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Такие ингибиторы включают бороаргининовые производные, боропептиды, дабигатран, гепарины, гирудин, аргатробан и мелагатран, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, но не ограничиваются ими. Бороаргининовые производные и боропептиды включают N-ацетильные и пептидные производные бороновой кислоты, такие как C-концевые производные α -аминобороновой кислоты и лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина и их соответствующие изотиоурониевые аналоги. Используемый в настоящей заявке термин "гирудин" включает подходящие производные или аналоги гирудина, названные здесь как гирулоги, такие как дисульфатогирудин. Используемые в настоящей заявке термины "тромболитические агенты" или "фибринолитические агенты" ("тромболитики" или "фибринолитики") обозначают агенты, которые лизируют кровяные сгустки (тромбы). Такие агенты включают тканевый активатор плазминогена (природный или рекомбинантный) и их модифицированные формы, анистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы PAI-1 (т.е. инактиваторы ингибиторов активатора тканевого плазминогена), ингибиторы α -2-антиплазмина и анизоилированный комплекс активатора стрептокиназы плазминогена, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Используемый в настоящей заявке термин "анистреплаза" относится к анизоилированному комплексу активатора стрептокиназы плазминогена, как описано, например в EP 028489, описание которого включено в настоящую заявку путем ссылки. Предполагается, что используемый в настоящей заявке термин "урокиназа" обозначает двух- и однопочечную урокиназу, причем последняя в настоящей заявке также названа как проурокиназа.

Примеры подходящих антиаритмических агентов включают агенты I класса (такие как пропафенон); агенты II класса (такие как метопролол, атенолол, карвадиол и пропранолол); агенты III класса (та-

кие как соталол, дофетилид, амиодарон, азимилид и ибутилид); агенты IV класса (такие как дилтиазем и верапамил); открывающие K^+ каналы агенты, такие как ингибиторы I_{Ach} и ингибиторы I_{Kur} (например, соединения, такие как раскрытые в WO 01/40231).

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с антигипертензивными агентами, и такая антигипертензивная активность легко определяется специалистом в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, путем измерений давления крови). Примеры подходящих антигипертензивных агентов включают α -адреноблокаторы; β -адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); сосудорасширяющие агенты (например, гидралазин); диуретические агенты (например, хлоротиазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлоротиазид, трихлорометиазид, политазид, бензотиазид, трикринафен этакриновой кислоты, хлорталидон, торсемид, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы ACE (ацетилхолинэстеразы) (например, каптоприл, зифеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рапиприл, лизиноприл); антагонисты рецептора AT-1 (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); антагонисты рецептора ET (например, ситаксентан, атрентан и соединения, раскрытые в патентах США № 5612359 и 6043265); двойные антагонисты ET/АП (например, соединения, раскрытые в WO 00/01389); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты). Пример ангиангиального агента представляет собой ивабрадин.

Примеры подходящих блокаторов кальциевых каналов (L-типа или T-типа) включают дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин, а также мибефрадил.

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают дигиталис и убаин.

Соединение формулы I может быть введено вместе с одним или более чем одним диуретическим агентом. Примеры подходящих диуретических агентов включают: (а) петлевые диуретические средства, такие как фуросемид (такой как LASIXTM), торсемид (такой как DEMADTM), буметанид (такой как BUMEXTM) и этакриновая кислота (такая как EDECRINTM); (б) диуретические агенты тиазидного типа, такие как хлоротиазид (такой как DIURILTM, ESIDRIXTM или HYDRODIURILTM), гидрохлоротиазид (такой как MICROZIDETM или ORETICTM), бензотиазид, гидрофлуметиазид (такой как SALURONTM), бендрофлуметиазид, метилхлоротиазид, политазид, трихлорометиазид и индапамид (такой как LOZOLTM); (в) диуретические агенты фталимидинового типа, такие как хлорталидон (такой как HYGROTONTM), и метолазон (такой как ZAROXOLYNTM); (г) диуретические агенты хинолинового типа, такие как хинетазон; и (д) калийсберегающие диуретические агенты, такие как триамтерен (такой как DYRENUMTM) и амилорид (такой как MIDAMORTM или MODURETICTM).

Соединение формулы I может быть введено вместе с петлевым диуретическим средством. Петлевое диуретическое средство может быть выбрано из фуросемида и торсемида. Одно или более чем одно соединение формулы I или Ia может быть введено вместе с фуросемидом. Одно или более чем одно соединение формулы I или Ia может быть введено вместе с торсемидом, который возможно может находиться в форме торсемида с контролируемым или модифицированным высвобождением.

Соединение формулы I может быть введено вместе с диуретическим средством тиазидного типа. Диуретическое средство тиазидного типа может быть выбрано из группы, состоящей из хлортиазида и гидрохлортиазида. Одно или более чем одно соединение формулы I или Ia может быть введено вместе с хлортиазидом. Одно или более чем одно соединение формулы I или Ia может быть введено вместе с гидрохлортиазидом.

Одно или более чем одно соединение формулы I или Ia может быть введено вместе с диуретическим средством фталимидинового типа. Диуретическое средство фталимидинового типа может представлять собой хлорталидон. Примеры подходящих антагонистов минералокортикоидного рецептора включают спиронолактон и эплеренон. Примеры подходящих ингибиторов фосфодиэстеразы включают ингибиторы PDE III (такие как цилостазол); и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

Специалисту в данной области техники понятно, что соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть использованы в комбинации с другими средствами для сердечно-сосудистого или цереброваскулярного лечения, включая РСІ (чрескожная коронарная ангиопластика), стентирование, стенты с лекарственным покрытием, терапию стволовыми клетками и медицинские устройства, такие как имплантируемые кардиостимуляторы, дефибрилляторы или сердечную ресинхронизирующую терапию.

Доза дополнительного фармацевтического агента как правило зависит от целого ряда факторов, включающих здоровье субъекта, которого лечат, требуемого предела лечения, природы и вида сопутствующей терапии, если она есть, и частоты лечения и природы желаемого эффекта. Как правило, диапазоны доз дополнительного фармацевтического агента находятся в диапазоне от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела индивида в сутки, предпочтительно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг на килограмм массы тела индивида в сутки. Тем не менее, некоторая вариативность общего диапазона доз также может потребоваться в зависимости от возраста и массы субъекта, подлежащего лечению, предполагаемого пути введения, конкретного вводимого агента

против ожирения и т.п. Определение пределов доз и оптимальных доз для конкретного пациента находится в компетенции специалиста в данной области, для которого полезно настоящее изобретение.

В соответствии со способами лечения по изобретению соединение по настоящему изобретению или комбинацию соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтического агента (называемую здесь как "комбинация") вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении, предпочтительно в форме фармацевтической композиции. В комбинационном аспекте изобретения соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один другой фармацевтический агент (например, другой агент против ожирения) можно вводить либо по отдельности, либо в фармацевтической композиции, содержащей их оба. Как правило, предпочтительно, чтобы такое введение было пероральным.

Когда комбинацию соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого фармацевтического агента вводят вместе, тогда такое введение может быть последовательным по времени или одновременным. Одновременное введение комбинаций лекарственных средств, как правило, является предпочтительным. Для последовательного введения соединения по настоящему изобретению и дополнительного фармацевтического агента можно вводить в любом порядке. Как правило, предпочтительно, чтобы такое введение было пероральным. Особенно предпочтительно, чтобы такое введение было пероральным и одновременным. Когда соединение по настоящему изобретению и дополнительный фармацевтический агент вводят последовательно, тогда введение каждого из них может производиться одним путем или разными путями.

В соответствии со способами по изобретению соединение по настоящему изобретению или комбинацию предпочтительно вводят в форме фармацевтической композиции. Соответственно, соединение по настоящему изобретению или комбинацию можно вводить пациенту по отдельности или вместе в любой типичной лекарственной форме для перорального, ректального, чрескожного, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного), интрацестерального, интравагинального, внутрибрюшинного, местного (например, порошок, мазь, крем, спрей или лосьон), трансбуккального или интраназального введения (например, спрей, капли или ингалируемый препарат).

Соединения по изобретению или комбинации могут быть введены по отдельности, но, как правило, их вводят в смеси с одним или более чем одним подходящим фармацевтическим эксципиентом, адьювантом, разбавителем или носителем, известными в области техники и выбранными с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединение по изобретению или комбинация может быть приготовлено таким образом, чтобы обеспечить немедленное, отсроченное, модифицированное, длительное, импульсное или контролируемое высвобождение дозы в зависимости от желаемого пути введения и конкретного профиля высвобождения, соответствующего терапевтическим нуждам.

Фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению или комбинацию в количестве, как правило, находящемся в диапазоне от приблизительно 1% до приблизительно 75, 80, 85, 90 или даже 95% (по массе) относительно массы композиции, обычно в диапазоне от приблизительно 1, 2 или 3% до приблизительно 50, 60 или 70%, чаще в диапазоне от приблизительно 1, 2 или 3 до менее чем 50%, таком как приблизительно 25, 30 или 35%.

Способы приготовления разных фармацевтических композиций с конкретным количеством активного соединения известны специалистам в данной области. Примеры см. в Remington: Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20th ed., 2000.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, как правило, включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для разведения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Примеры подходящих водных и неводных носителей или разбавителей (включающих растворители и носители) включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), их подходящие смеси, триглицериды, включая растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Предпочтительным носителем является сложный эфир каприловой/каприновой кислоты с глицерином или пропиленгликолем марки Miglyol.RTM (например, Miglyol.RTM 812, Miglyol.RTM 829, Miglyol.RTM 840), доступный от Condea Vista Co., Cranford, NJ. Должная текучесть может поддерживаться, например, за счет оболочки, такой как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции для парентеральной инъекции также могут содержать эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение контаминации композиций микроорганизмами может быть осуществлено путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение изотонических агентов, например сахаров, хлорида натрия и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической композиции может быть осуществлена благодаря использованию агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, жевательные резинки, лепешки, пилюли, порошки и препараты, представляющие собой множество частиц (гранулы). В таких твердых лекарственных формах соединение по настоящему изобретению или комбинацию смешивают по меньшей мере с одним инертным эксципиентом, разбавителем или носителем. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители включают вещества, такие как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или (а) один или более чем один наполнитель или добавка (например, микрокристаллическую целлюлозу (продается как Avicel™ от FMC Corp.), крахмалы, лактозу, сахарозу, маннит, кремниевую кислоту, ксилит, сорбит, декстрозу, гидрофосфат кальция, декстрин, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, полиэтиленгликоль, среднецепочечные жирные кислоты, оксид титана, оксид магния, оксид алюминия и т.п.);

(б) один или более чем один связывающий агент (например, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, аравийскую камедь, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, пуллулан, прежелатинизированный крахмал, агар, трагакантовую камедь, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу, гуммиарабик и т.п.); (в) один или более чем один увлажнитель (например, глицерин и т.п.); (г) один или более чем один разрыхлитель (например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновую кислоту, некоторые комплексные силикаты, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия, натрия крахмал гликолят (продается как Explotab™ от Edward Mendell Co.), перекрестно-связанный поливинилпирролидон, кроскармеллозу в натриевой форме А-типа (продается как Ac-di-sol™), полиакрилин в калиевой форме (ионообменная смола) и т.п.); (д) один или более чем один замедлитель растворения (например, парафин и т.п.); (е) один или более чем один ускоритель абсорбции (например, четверичные аммониевые соединения и т.п.); (ж) один или более чем один увлажнитель (например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и т.п.); (з) один или более чем один адсорбент (например, каолин, бентонит и т.п.); и/или (и) один или более чем один смазывающий агент (например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, полиоксилстеарат, цетанол, тальк, гидрогенированное касторовое масло, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, диметилполисилоксан, микрокристаллический воск, желтый пчелиный воск, белый пчелиный воск, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и т.п.). В случае капсул и таблеток лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа можно также использовать в качестве наполнителей в мягких или твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы, могут быть изготовлены с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные оболочки и другие оболочки, хорошо известные в данной области техники. Они могут также содержать замутняющие агенты и могут также иметь такую композицию, чтобы высвобождать соединение по настоящему изобретению и/или дополнительный фармацевтический агент замедленным образом. Примерами композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Лекарственное средство может также находиться в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или более чем одним вышеупомянутым эксципиентом.

В таблетках активный агент, как правило, составляет менее 50 мас.% композиции, например меньше чем приблизительно 10%, например 5 или 2,5 мас.%. Преобладающая часть композиции содержит наполнители, разбавители, разрыхлители, смазывающие агенты и возможно корригенты. Композиция этих эксципиентов хорошо известна в данной области техники. Часто наполнители/разбавители содержат смеси двух или более чем двух следующих компонентов: микрокристаллическая целлюлоза, маннит, лактоза (все типы), крахмал и дикальцийфосфат. Смеси наполнителя/разбавителя как правило составляют менее 98% композиции и предпочтительно менее 95%, например 93,5%. Предпочтительные разрыхляющие агенты включают Ac-di-sol™, Explotab™, крахмал и лаурилсульфат натрия. Разрыхляющий агент, если он присутствует, обычно составляет менее 10% или менее 5% композиции, например приблизительно 3%. Предпочтительное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. Смазывающий агент, если он присутствует, обычно составляет менее 5 или менее 3% композиции, например приблизительно 1%.

Таблетки могут быть изготовлены при помощи стандартных способов таблетирования, например путем прямого прессования или влажной, сухой грануляции или грануляции из расплава, при помощи процесса застывания расплава и путем экструзии. Ядра таблеток могут быть одно- или многослойными и могут быть покрыты подходящими оболочками, известными в области техники.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Дополнительно к соединению по настоящему изобретению или комбинации жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие, например, как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла

(например, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и т.п.), Miglyol.RTM. (поставляется CONDEA Vista Co., Cranford, NJ), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси этих веществ и т.п.

Помимо таких инертных разбавителей композиция может также включать в себя эксципиенты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты и ароматизирующие агенты.

Пероральные жидкие формы соединений по изобретению или комбинаций включают растворы, в которых активное соединение растворено полностью. Примеры растворителей включают все фармацевтически прецедентные растворители, подходящие для перорального введения, в частности растворители, в которых соединения по изобретению демонстрируют хорошую растворимость, например полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, пищевые масла и системы на основе глицеролов и глицеридов. Системы на основе глицеролов и глицеридов могут включать, например, продукты следующих торговых марок (и соответствующие непатентованные продукты): Captex™ 355EP (глицерилтрикаприлат/капрат от Abitec, Columbus OH), Crodamol™ GTC/C (среднецепочечный триглицерид от Croda, Cowick Hall, UK) или Labrafac™ CC (среднецепочечные триглицериды от Gattefosse), Captex™ 500P (глицерилтриацетат, т.е. триацетин, от Abitec), Capmul™ MCM (среднецепочечные моно- и диглицериды от Abitec), Migyol™ 812 (каприловый/каприновый триглицерид от Condea, Cranford NJ), Migyol™ 829 (каприловый/каприновый/янтарный триглицерид от Condea), Migyol™ 840 (дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля от Condea), Labrafil™ M1944CS (глицериды олеилмакрогола-6 от Gattefosse), Pcecol™ (глицерилмоноолеат от Gattefosse) и Maisine™ 35-1 (глицерилмоноолеат от Gattefosse). Особый интерес представляют среднецепочечные (примерно C₈-C₁₀) триглицеридные масла. Эти растворители часто составляют преобладающую часть композиции, т.е. больше чем приблизительно 50%, обычно больше приблизительно 80%, например приблизительно 95 или 99%. Адьюванты и добавки также могут быть включены в состав с растворителями, в основном, в качестве агентов, маскирующих вкус, агентов, придающих аппетит и привлекательный вкус, антиоксидантов, стабилизаторов, модификаторов текстуры и вязкости и солюбилизаторов.

Суспензии, в дополнение к соединению по настоящему изобретению или комбинации, могут дополнительно содержать носители, такие как суспендирующие агенты, например этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и т.п.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно содержат суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединения по настоящему изобретению или комбинации с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости, за счет этого высвобождая активный(е) компонент(ы).

Лекарственные формы для местного применения соединений по настоящему изобретению или комбинаций включают мази, кремы, лосьоны, порошки и спреи. Лекарственные средства смешивают с фармацевтически приемлемым эксципиентом, разбавителем или носителем и любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Многие из соединений по настоящему изобретению плохо растворимы в воде, например имеют растворимость в воде меньше чем приблизительно 1 мкг/мл. Таким образом, жидкие композиции в солюбилизующих неводных растворителях, таких как среднецепочечные триглицеридные масла, обсуждавшиеся выше, являются предпочтительной лекарственной формой для этих соединений.

Твердые аморфные дисперсии, включающие дисперсии, образуемые путем распылительной сушки, также представляют собой предпочтительную лекарственную форму для плохо растворимых соединений по изобретению. Под "твердой аморфной дисперсией" подразумевается твердое вещество, в котором по меньшей мере часть плохо растворимого соединения находится в аморфной форме и диспергирована в водорастворимом полимере. Под "аморфным" подразумевается плохо растворимое соединение, которое не является кристаллическим. Под "кристаллическим" подразумевается, что соединение демонстрирует дальний порядок в трех измерениях по меньшей мере 100 повторяющихся единиц в каждом измерении. Таким образом, предполагается, что термин "аморфный" включает не только вещество, которое, по существу, не имеет порядка, но и вещество, которое может иметь некоторую небольшую степень порядка, но этот порядок имеется менее чем в трех измерениях и/или имеется только на коротких расстояниях. Аморфное вещество может быть охарактеризовано при помощи способов, известных в данной области техники, таких как дифракция рентгеновских лучей на порошке (PXRD), кристаллография, NMR (ядерный магнитный резонанс) в твердом состоянии или термические методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Предпочтительно, по меньшей мере, основная часть (т.е. по меньшей мере приблизительно 60 масс.%) плохо растворимого соединения в твердой аморфной дисперсии является аморфной. Соединение

может существовать в твердой аморфной дисперсии в относительно чистых аморфных доменах или областях в виде твердого раствора соединения, гомогенно распределенного по всему полимеру, или в любой комбинации этих состояний или тех состояний, которые являются промежуточными между ними. Предпочтительно твердая аморфная дисперсия является, по существу, гомогенной таким образом, что аморфное соединение диспергировано по полимеру как можно более однородно. Используемый в настоящей заявке термин "по существу, гомогенный" означает, что часть соединения, которая присутствует в относительно чистых аморфных доменах или областях в твердой аморфной дисперсии, относительно мала, порядка меньше чем 20 мас.% и предпочтительно меньше чем 10 мас.% от суммарного количества лекарственного средства.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения в твердых аморфных дисперсиях, должны быть инертными в том смысле, что они не взаимодействуют химически нежелательным образом с плохо растворимым соединением, являются фармацевтически приемлемыми и имеют, по меньшей мере, некоторую растворимость в водном растворе при физиологически релевантных pH (например, 1-8). Полимер может быть нейтральным или ионизируемым и должен иметь растворимость в воде по меньшей мере 0,1 мг/мл на протяжении по меньшей мере части диапазона pH от 1 до 8.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть целлюлозными и не целлюлозными. Эти полимеры могут быть нейтральными или ионизируемыми в водном растворе. Из них предпочтительными являются ионизируемые и целлюлозные полимеры, причем более предпочтительными являются ионизируемые целлюлозные полимеры.

Примеры водорастворимых полимеров включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), ацетатфталат целлюлозы (САР), ацетаттримеллитат целлюлозы (САТ), поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу (MC), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (PEO/PPO, известные также как полоксамеры) и их смеси. Особенно предпочтительные полимеры включают HPMCAS, HPMC, HPMCP, СМЕС, САР, САТ, PVP, полоксамеры и их смеси. Наиболее предпочтителен HPMCAS. Смотри публикацию заявки на европейский патент № 0901786 А2, содержание которой включено здесь путем ссылки.

Твердые аморфные дисперсии могут быть получены при помощи любого способа образования твердых аморфных дисперсий, который приводит к тому, что, по меньшей мере, основная часть (по меньшей мере 60%) плохо растворимого соединения находится в аморфном состоянии. Такие способы включают механические, термические способы и способы из растворителя. Примеры механических способов включают измельчение и экструзию; процессы плавления, включая высокотемпературное плавление, модифицированное растворителем плавления и застывания расплава; и процессы с применением растворителя, включая осаждение в антирастворителе, покрытие распылением и распылительную сушку. См., например, следующие патенты США, соответствующие описания которых включены в настоящую заявку путем ссылки: № 5456923 и 5939099, в которых описано образование дисперсий при помощи способов экструзии, № 5340591 и 4673564, в которых описано образование дисперсий при помощи способов измельчения, и № 5707646 и 4894235, в которых описано образование дисперсий с использованием способов, основанных на застывании расплава. В предпочтительном способе твердую аморфную дисперсию получают путем распылительной сушки, как описано в публикации заявки на европейский патент № 0901786 А2. В этом способе соединение и полимер растворяют в растворителе, таком как ацетон или метанол, и растворитель затем быстро удаляют из раствора путем распылительной сушки с образованием твердой аморфной дисперсии. Твердые аморфные дисперсии могут быть получены таким образом, чтобы они содержали до приблизительно 99 мас.% соединения, например 1, 5, 10, 25, 50, 75, 95 или 98 мас.%, если требуется.

Твердую дисперсию можно использовать в качестве лекарственной формы саму по себе, или она может служить в качестве продукта для использования в производстве (manufacturing-use-product, MUP) при изготовлении других лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, растворы или суспензии. Пример водной суспензии представляет собой водную суспензию, приготовленную путем распылительной сушки дисперсии соединение/HPMCAS-HF 1:1 (мас./мас.), содержащую 2,5 мг/мл соединения в 2% полисорбате-80. Твердые дисперсии для использования в таблетке или капсуле, как правило, смешивают с другими эксципиентами или адъювантами, типичными для таких лекарственных форм. Например, иллюстративный наполнитель для капсул содержит полученную путем распылительной сушки дисперсию соединение/HPMCAS-MF 2:1 (мас./мас.) (60%), лактозу (легко текучую) (15%), микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®-102) (15,8%), крахмал в натриевой форме (7%), лаурилсульфат натрия (2%) и стеарат магния (1%).

Доступны полимеры HPMCAS низких, средних и высоких степеней замещения, такие как Aqoat®-LF, Aqoat®-MF и Aqoat®-HF, соответственно, от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan. Более высокие степени замещения MF и HF являются, как правило, предпочтительными.

В следующих абзацах описаны примеры композиций, доз и т.д., полезных для животных, отличающихся от людей. Введение соединений по настоящему изобретению и комбинаций соединений по на-

стоящему изобретению с агентами против ожирения можно осуществлять перорально или не перорально.

Соединение по настоящему изобретению или комбинацию соединения по настоящему изобретению с другим агентом против ожирения вводят в таком количестве, чтобы обеспечить получение эффективной дозы. Как правило, суточная доза, которую вводят перорально животному, находится от приблизительно 0,01 до приблизительно 1,000 мг/кг массы тела, например от приблизительно 0,01 до приблизительно 300 мг/кг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг.

Для удобства соединение по настоящему изобретению (или комбинация) может быть внесено в питьевую воду, чтобы доставлять терапевтическую дозу соединения с ежедневным потреблением воды. Соединение можно дозировать непосредственно в питьевую воду, предпочтительно в форме жидкого, водорастворимого концентрата (такого как водный раствор водорастворимой соли).

Для удобства, соединение по настоящему изобретению (или комбинацию) можно также добавлять прямо в корм само по себе или в форме кормовой добавки для животного, также называемой премиксом или концентратом. Для включения агента в корм обычно используют премикс или концентрат соединения в эксципиенте, разбавителе или носителе. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители представляют собой жидкость или твердое вещество, если требуется, например воду, различные виды муки, такие как люцерновая мука, соевая мука, концентрат хлопкового масла, концентрат льняного масла, мука из кукурузных початков и кукурузная мука, меласса, мочевины, костная мука и минеральные смеси, которые обычно используют в кормах для домашней птицы. Особенно эффективный эксципиент, разбавитель или носитель представляет собой соответствующий корм для животного сам по себе, а именно небольшая порция такого корма. Носитель способствует равномерному распределению соединения в готовом корме, к которому примешивают премикс. Предпочтительно соединение тщательно смешивают с премиксом и затем с кормом. При этом соединение можно диспергировать или растворить в подходящем масляном носителе, таком как соевое масло, кукурузное масло, хлопковое масло и т.п., или в летучем органическом растворителе и затем смешать с носителем. Понятно, что доли соединения в концентрате могут варьироваться в широких пределах, поскольку количество соединения в окончательном корме может быть доведено до требуемого уровня путем смешивания соответствующей доли премикса с кормом.

Производитель корма может смешивать высокоактивные концентраты с белковым носителем, таким как концентрат соевого масла и другие концентраты, которые описаны выше, с получением концентрированных добавок, подходящих для непосредственного кормления животных. В таких случаях животным позволяют съедать обычный рацион. Альтернативно, такие концентрированные добавки можно добавлять прямо в корм, чтобы производить сбалансированный питательный готовый корм, содержащий терапевтически эффективный уровень соединения по настоящему изобретению. Смеси тщательно перемешивают стандартными методами, например в двухкорпусном смесителе, для обеспечения однородности.

Если добавку используют в качестве подкормки для корма, это также способствует обеспечению равномерного распределения соединения в верхней части приправленного корма.

Питьевую воду и корм, эффективные для увеличения отложения мышечной ткани мяса и для улучшения соотношения мышечной ткани мяса и жира, обычно готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению с достаточным количеством корма для животных для получения от приблизительно 10^{-3} до приблизительно 500 м.д. соединения в корме или воде.

Предпочтительный содержащий лекарственное средство корм для свиней, крупного рогатого скота, овец и коз обычно содержит от приблизительно 1 до приблизительно 400 г соединения по настоящему изобретению (или комбинации) на тонну корма, причем оптимальное количество для этих животных обычно составляет от приблизительно 50 до приблизительно 300 г/т корма.

Предпочтительные корма для домашней птицы и домашних животных обычно содержат от приблизительно 1 до приблизительно 400 г и предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 400 г соединения по настоящему изобретению (или комбинации) на тонну корма.

Для парентерального введения животным соединения по настоящему изобретению (или комбинация) могут быть приготовлены в форме пасты или гранулы и введены в виде имплантата, обычно под кожу головы или уха животного, у которого добиваются увеличения отложения мышечной ткани мяса и улучшения соотношения мышечной массы мяса к жиру.

Препараты, представляющие собой пасту, могут быть приготовлены путем диспергирования лекарственного средства в фармацевтически приемлемом масле, таком как арахисовое масло, кунжутное масло, кукурузное масло или т.п.

Гранулы, содержащие эффективное количество соединения по настоящему изобретению, фармацевтической композиции или комбинации, могут быть приготовлены путем смешивания соединения по настоящему изобретению или комбинации с разбавителем, таким как карбовакс, карнаубский воск и т.п., и для улучшения процесса гранулирования может быть добавлено смазывающее вещество, такое как стеарат магния или кальция.

Разумеется, для достижения требуемого уровня дозы, который должен обеспечить желаемое увеличение отложения мышечной ткани мяса и улучшение соотношения мышечной ткани мяса к жиру, животному можно вводить больше чем одну гранулу. Более того, имплантаты также можно устанавливать периодически в течение периода лечения животного для того, чтобы поддерживать надлежащий уровень лекарственного средства в организме животного.

Настоящее изобретение имеет несколько выгодных ветеринарных особенностей. Для владельца домашнего животного или ветеринара, который желает увеличить худощавость и/или убрать нежелательный жир у домашних животных, настоящее изобретение предусматривает способ, посредством которого это можно осуществить. Для тех, кто разводит домашнюю птицу, коров и свиней, использование способа по настоящему изобретению обеспечивает более худых животных, которые дают более высокие продажные цены в мясной промышленности.

Примеры

Если не указано иное, то исходные вещества, как правило, доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England) и Tyger Scientific (Princeton, NJ). Используются некоторые обычные сокращения и акронимы, которые могут включать AcOH (уксусная кислота), DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен), CDI (1,1'-карбонилдидиимидазол), DCM (дихлорметан), DEA (диэтиламин), DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DMF (N,N'-диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), EDCI (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид), Et₂O (диэтиловый эфир), EtOAc (этилацетат), EtOH (этанол), HATU (2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил урония гексафторфосфат метанаминий), HBTU (О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), HOBt (1-гидроксibenзотриазол), IPA (изопропиловый спирт), KHMDS (калия гесаметилдисилазан), MeOH (метанол), MTBE (трет-бутил метиловый эфир), NaBH(OAc)₃ (натрия триацетоксиборгидрид), NaHMDS (натрия гесаметилдисилазан), NMP (N-метилпирролидон), SEM ([2-(триметилсилил)этокс]метил), TEA (триэтиламин), TFA (трифтороуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран) и T₃P (пропанфосфоновой кислоты ангидрид).

Реакции осуществляли в воздушной среде или, когда использовали чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения, в инертной атмосфере (азоте или аргоне). При необходимости аппараты для проведения реакций сушили в динамическом вакууме с использованием теплового фена и безводных растворителей (продукты Sure-Seal™ от Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin или продукты DriSolv™ от EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Имеющиеся в продаже растворители и реактивы использовали без дополнительной очистки. При необходимости реакционные смеси нагревали при помощи микроволнового излучения с использованием микроволновых реакторов Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Прохождение реакции контролировали с использованием анализов при помощи тонкослойной хроматографии (TLC), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и/или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (GCMS). TLC осуществляли на предварительно покрытых пластин с силикагелем с использованием флуоресцентного индикатора (длина волны возбуждения 254 нм) и визуализировали в UV (ультрафиолетовом) свете и/или с использованием I₂, KMnO₄, CoCl₂, фосфомолибденовой кислоты и/или содержащих четырехвалентный цезий красителей на основе молибдата аммония. Данные LCMS регистрировали на приборе Agilent 1100 Series с автоматическим пробоотборником Leap Technologies, колонки Gemini C18, градиенты MeCN/вода и в качестве модификаторов TFA, муравьиную кислоту или гидроксид аммония. Элюент с колонки анализировали с использованием масс-спектрометра Waters ZQ, сканирующего в режиме как положительных, так и отрицательных ионов от 100 до 1200 Да. Также использовали другие похожие приборы. Данные HPLC регистрировали на приборе Agilent 1100 Series с использованием колонок Gemini или XBridge C18, градиентов MeCN/вода и в качестве модификаторов TFA или гидроксида аммония. Данные GCMS регистрировали с использованием печи Hewlett Packard 6890 с инжектором HP 6890, колонка HP-1 (12 м×0,2 мм×0,33 мкм) и гелия в качестве газаносителя. Образец анализировали с использованием масс-селективного детектора HP 5973, сканирующего в диапазоне от 50 до 550 Да, с использованием электронной ионизации. Очистки осуществляли при помощи жидкостной хроматографии среднего давления (MPLC) с использованием приборов Isco Combiflash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 или Biotage Isolera One и предварительно упакованных картриджей с диоксидом кремния Isco RediSep или Biotage Snap. Хиральные очистки осуществляли при помощи хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) с использованием приборов Berger или Thar; колонок ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD или -OJ; и смесей CO₂ с MeOH, EtOH, iPrOH или MeCN, сами по себе или модифицированные с использованием TFA или iPrNH₂. UV детекцию использовали для запуска коллектора фракций.

Данные масс-спектрометрии приведены на основе анализов LCMS. Масс-спектрометрию (MS) осуществляли при помощи источников химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), ионизации путем распыления электронов (ESI), ионизации электронным ударом (EI) или электронного расщепления (ES). Химические сдвиги в сторону слабого поля для протона ядерно-магнитной спектроскопии

(^1H NMR) приведены в миллионных долях в тетраметилсилане, и их регистрировали при 300, 400, 500 или 600 МГц на спектрометрах Varian. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (млн^{-1} , δ) относительно остаточных пиков дейтерированного растворителя. Формы пиков описаны следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; quin, квинтет; t, мультиплет; br s, широкий синглет; app, кажущийся. Аналитические данные SFC регистрировали на аналитическом приборе Berger как описано выше. Данные оптического вращения регистрировали на поляриметре PerkinElmer модель 343 с использованием ячейки 1 дм. Хроматографию на силикагеле осуществляли главным образом с использованием систем среднего давления Biotage или ISCO с использованием колонок, предварительно упакованных различными коммерческими поставщиками, включающими Biotage и ISCO. Микроанализы осуществляли при помощи Quantitative Technologies Inc. и их результаты находились в пределах 0,4% относительно рассчитанных значений.

Если не указано иное, то химические реакции осуществляли при комнатной температуре (приблизительно 23°C).

Описанные ниже соединения и промежуточные соединения названы с использованием соглашения по присвоению названий, обеспечиваемому программой ChemBioDraw Ultra, Version 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). Соглашение по присвоению имен, обеспечиваемое ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, хорошо известно специалистам в данной области техники, и полагают, что соглашение по присвоению имен, обеспечиваемое ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, как правило, согласуется с рекомендациями IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) по правилам Номенклатуры органической химии и индекса CAS (Американская служба рефератов химических веществ). Если не указано иное, то все реактивы приобретали в продаже без дополнительных очисток или получали с использованием способов, известных в литературе.

Термины "концентрированный", "упаренный" и "концентрированный в вакууме" относятся к удалению растворителя при пониженном давлении в ротационном испарителе при температуре бани меньше чем 60°C. Сокращение "мин" и "ч" обозначает соответственно "минуты" и "часы". Термин "TLC" обозначает тонкослойную хроматографию, "комнатная температура или температура окружающей среды" обозначает температуру от 18 до 25°C, "GCMS" обозначает газовую хроматографию-масс-спектрометрию, "LCMS" обозначает жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию, "UPLC" относится к сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии и "HPLC" относится к жидкостной хроматографии высокого давления, "SFC" относится к сверхкритической жидкостной хроматографии.

Гидрирование может быть осуществлено в шейкере Парра под давлением газообразного водорода или в аппарате для проточного гидрирования Thales-nano H-Cube полностью в водороде и при скорости потока 1-2 мл/мин при указанной температуре.

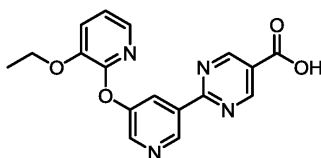
Времена удерживания в HPLC, UPLC, LCMS, GCMS и SFC измеряли с использованием способов, указанных в процедурах.

Получение промежуточных соединений и примеров.

Общий способ А. К раствору промежуточного соединения 1 или промежуточного соединения 2 (1 эквив.) в диметилформамиде или тетрагидрофуране (0,15М) добавляют диизопропилэтиламин (3,0 эквив.). Последовательно во флакон добавляли NATU (1,0 эквив.) и соответствующий амин (2,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи препаративной HPLC с получением, если не указано иное, указанного продукта.

Общий способ В. К суспензии промежуточного соединения 1 или промежуточного соединения 2 (1,0 эквив.) в дихлорметане (0,1М) добавляют оксалил хлорид (2,0 экв., 2М в дихлорметане). К суспензии добавляли диметилформамид (10 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В течение этого времени суспензия превращалась в раствор. К реакционной смеси добавляли соответствующий амин (1,0 эквив.) и диизопропилэтиламин (2,3 эквив.) в дихлорметане (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (2 мл) и последовательно промывали 1 н гидроксидом натрия (100 мкл) и рассолом (100 мкл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением, если не указано иное, указанного продукта.

Промежуточное соединение 1. 2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота



Стадия 1. 3-Этоксипиридин.

Карбоната цезия (12 моль, 1,5 эквив.) и этилийодид (9,7 моль, 1,2 эквив.) добавляли к раствору 3-

гидроксипиридина (8,10 моль, 1,0 эквив.) в ацетоне (12 л) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Добавляли этилацетат (20 л) и промывали водой (3×5 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-этоксипиридина (620 г, 62%) в виде масла. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.44 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

Стадия 2. 3-Этоксипиридин-1-оксид.

Мета-хлорпероксибензойную кислоту (6,5 моль, 1,3 эквив.) добавляли к раствору 3-этоксипиридина (5,0 моль, 1,0 эквив.) в дихлорметане (12 л) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли тиосульфат натрия (4 кг, в 5 л воды). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Добавляли еще одну порцию тиосульфата натрия (1,5 кг, в 5 л воды). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь экстрагировали дихлорметаном (16×10 л). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол; 100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения (680 г, 97%) в виде коричневого масла. Его дополнительно очищали путем растирания с петролейным эфиром (4 л) при комнатной температуре в течение 24 часов с получением 3-этоксипиридин-1-оксида (580 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.41 (t, 3H), 4.02 (q, 2H), 6.84 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H).

Стадия 3. 2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридин.

Эту реакцию осуществляли в пяти параллельных партиях.

Диизопропилэтиламин (2,69 моль, 3,7 эквив.) и бромтрипиридинофосфония гексафторфосфат (0,93 моль, 1,3 эквив.) добавляли к перемешиваемому раствору 3-этоксипиридин-1-оксида (0,72 моль, 1,0 эквив.) и 3-бром-5-гидроксипиридина (0,72 моль, 1,0 эквив.) в тетрагидрофуране (2500 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, затем отдельные партии объединяли в одну партию. Получающуюся в результате суспензию концентрировали досуха и растворяли в дихлорметане (25 л). Органический слой промывали 1н. гидроксидом натрия (15 л), водой (3×20 л) и рассолом (20 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла. Неочищенное масло очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат; 10:1-1:1) с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Это твердое вещество растирали с метил трет-бутиловым эфиром: петролейным эфиром (1:10; 11 л) с получением 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридина (730 г, 69%) в виде желтоватого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.49 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.49 (d, 1H). MS (ES⁺) 297,1 (M⁺H).

Стадия 4. Этил 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

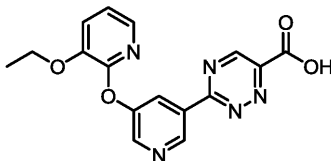
Раствор 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридина (300 ммоль, 1,0 эквив.) в тетрагидрофуране (1,3 л) дегазировали с азотом в течение 30 мин. Реактив турбо Гриньяра (390 ммоль, 1,3 эквив., 1,3М в тетрагидрофуране) добавляли при комнатной температуре с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 30°C. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и хлорид цинка (390 ммоль, 1,3 эквив., 1,9М в 2-метилтетрагидрофуране) добавляли с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 15°C. Получающуюся в результате суспензию нагревали до комнатной температуры до растворения всего осадка и затем вновь охлаждали до 10°C. Этил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (360 ммоль, 1,2 эквив.) и дихлор[бис(2-(дифенилфосфино)фенил)эфир]палладий (II) (6,00 ммоль, 0,02 эквив.) добавляли в виде твердых веществ. Получающуюся в результате суспензию дегазировали с азотом в течение 30 мин, затем нагревали до 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали в водных условиях, затем последовательно обрабатывали диатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, тиодиксидом кремния и древесным углем для удаления примесей металла. Неочищенное соединение перекристаллизовывали из метанола (450 мл) с получением этил 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (77 г, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.44 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (s, 1H).

Стадия 5. 2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота.

Гидроксид натрия (307 ммоль, 1,5 эквив., 4М водный) и метанол (50 мл) добавляли к суспензии 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (205 ммоль, 1,0 эквив.) в тетрагидрофуране (300 мл). Получающийся в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали 2:1 диэтиловый эфир:гептаны (2×300 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 с использованием 4М соляной кислоты. Получающуюся в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (69 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого

вещества. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.37 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.41 (d, 1H), 13.9 (br. s, 1H).

Промежуточное соединение 2. 3-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота



Стадия 1. 6-Бром-1,2,4-триазин-3-амин.

К смеси 3-амино-1,2,4-триазина (104 ммоль, 1,0 эквив.) в ацетонитриле (120 мл) добавляли воду (120 мл) и перемешивали при комнатной температуре до образования коричневого раствора. Смесь охлаждали до 0°C, порциями обрабатывали N-бромсукцинимидом (109 ммоль, 1,05 эквив.) и перемешивали при 0°C в течение 20 мин. После нагревания до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (350 мл) и охлаждали до 0°C. Карбонат натрия (12 г) добавляли к смеси и перемешивали в течение 10 мин. Два слоя разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали водным бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-1,2,4-триазин-3-амин (10,5 г, 58%) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) 8.32 (s, 1H).

Стадия 2. Этил 3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоксилат.

В двух отдельных партиях ацетат палладия (0,87 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли к раствору 6-бром-1,2,4-триазин-3-амин (17 ммоль, 1,0 эквив.), триэтиламина (35 ммоль, 2,0 эквив.) и добавляли ксантофос (1,40 ммоль, 0,08 эквив.) в этаноле (60 мл). Смесь дегазировали окисью углерода и перемешивали при 85°C в атмосфере окиси углерода (16 ф./кв.дюйм (110,316 кПа)) в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), фильтровали через слой диоксида кремния и концентрировали. Неочищенные продукты из двух партий объединяли и очищали с использованием колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = 3:7) с получением этил 3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (2,5 г, 88%) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 1.49 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 8.79 (s, 1H).

Стадия 3. Этил 3-хлор-1,2,4-триазин-6-карбоксилат.

трет-Бутила нитрит (4,5 ммоль, 1,5 эквив.) по каплям добавляли к раствору этил 3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (3,0 ммоль, 1,0 эквив.) и хлорида меди (II) (3,6 ммоль, 1,2 эквив.) в ацетонитриле (15 мл). Получающуюся в результате смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали холодной соляной кислотой (10 мл, 1н.). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (от 5:95 до 1:1) с получением этил 3-хлор-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (300 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 1.50 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 9.11 (s, 1H).

Стадия 4. 3-Этоксипиридин-2-{[5-(трибутилстаннанил)пиридин-3-ил]окси}пиридин.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,68 ммоль, 0,10 эквив.) добавляли к раствору 2-{[5-бромпиридин-3-ил]окси}-3-этоксипиридина (6,8 ммоль, 1,0 эквив.) и гексабутилдистаннана (7,5 ммоль, 1,1 эквив.) в диоксане (40 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Смесь гасили водным фторидом калия и перемешивали в течение 1 ч. Получающуюся в результате суспензию фильтровали через слой диоксида кремния и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир = от 0:100 до 1:4) с получением 3-этоксипиридин-2-{[5-(трибутилстаннанил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (1,6 г, 47%) в виде желтого масла. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 0.88 (t, 9H), 1.06-1.11 (m, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.47-1.58 (m, 9H), 4.17 (q, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.37-8.40 (m, 2H).

Стадия 5. Этил 3-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-1,2,4-триазин-6-карбоксилат.

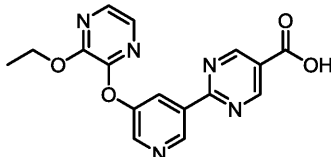
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,05 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли к смеси 3-этоксипиридин-2-{[5-(трибутилстаннанил)пиридин-3-ил]окси}пиридина (0,99 ммоль, 1,0 эквив.) и этил 3-хлор-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (0,99 ммоль, 1,0 эквив.) в диоксане (8 мл). Флакон дегазировали для удаления кислорода путем осторожного барботирования азота в течение 2 мин. Содержимое флакона затем перемешивали при 115°C в течение 30 мин под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали водным фторидом калия и перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали через слой диоксида кремния и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с использованием колоночной хроматографии (этил-

ацетат/петролейный эфир = от 1:4 до 1:1) с получением этил 3-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (150 мг, 41%) в виде желтого масла. MS (ES+) 368,0 (M+H).

Стадия 6. 3-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота.

Гидроксид натрия (1,0 ммоль, 20 эквив., 2М) добавляли к раствору этил 3-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (0,053 ммоль, 1,0 эквив.) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали для удаления метанола, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Водный слой подкисляли до pH, равного 5, при помощи 2н. соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением продукта (15 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES+) 339,9 (M+H).

Промежуточное соединение 3. 2-{5-[(3-Этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-{5-[(5-Бромпиридин-3-ил)окси]-3-этоксипиразин}.

5-Бромпиридин-3-ол (32 ммоль, 1,0 эквив.) и карбонат цезия (39 ммоль, 1,3 эквив.) добавляли к раствору 2-хлор-3-этоксипиразина (32 ммоль, 1,0 эквив.) в N-метил-2-пирролидоне (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием колоночной хроматографии с элюцией петролейным эфиром/этилацетатом (от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.50 (t, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Стадия 2. Этил 2-{5-[(3-этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксилат.

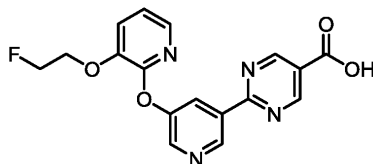
Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (124 мг, 0,05 экв.) добавляли к суспензии 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиразина (3,4 ммоль, 1,0 эквив.), бис(пинаколато)дибора (4,1 ммоль, 1,2 экв.) и ацетата калия (13 ммоль, 4,0 экв.) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл) и промывали рассолом (3 × 50 мл). Органический слой концентрировали с получением 2-этокси-3-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)окси)пиразина (1,4 г, 110%) в виде черного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (930 мг, 1,2 экв.), карбонат калия (1,1 г, 2,0 эквив.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (150 мг, 0,05 экв.) добавляли к раствору 2-этокси-3-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)окси)пиразина (1,4 г, 4,1 ммоль) в диоксане (5 мл). Черную суспензию продували азотом и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл), промывали рассолом (3× 50 мл) и сушили до получения черного остатка. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (этилацетат в петролейном эфире) с получением этил 2-{5-[(3-этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксилата (700 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES+) 367,9 (M+H).

Стадия 4. 2-{5-[(3-Этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоновая кислота.

Гидроксид натрия (6,8 ммоль, 5,0 эквив., 2М) добавляли к этил 2-{5-[(3-этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксилату (1,4 ммоль, 1,0 эквив.) в этаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Метил-трет-бутиловый эфир (30 мл) добавляли к реакционной смеси и получающееся в результате твердое вещество фильтровали и сушили с получением 2-{5-[(3-этоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоновой кислоты (500 мг, 101%) в виде натриевой соли. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1.42 (t, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.45 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4. 2-{5-[(3-Фторэтоксипиразин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоновая кислота



Стадия 1. 3-(2-Фторэтоксипиридин).

Карбонат калия (1,5 г, 2,0 эквив.) добавляли к раствору 3-гидроксипиридина (500 мг, 1 эквив.) и 1-фтора-2-йодэтана (920 мг, 1,0 эквив.) в диметилформамиде (10 мл). Суспензию перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% метанолом в дихлорметане (90 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (градиент: 0-4,5% метанол в дихлорметане) с получением 3-(2-фторэтоксипиридина (500 мг, 67%) в виде коричневого масла. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 4.19-4.33 (m, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 4.79-4.86 (m, 1H), 7.22 (dd, 2H), 8.24 (t, 1H), 8.34 (t, 1H).

Стадия 2. 3-(2-Фторэтоксипиридин 1-оксид.

Мета-хлорпероксибензойную кислоту (2,49 г, 1,2 эквив.) добавляли к раствору 3-(2-фторэтоксипиридина (1,7 г, 1,0 эквив.) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно при помощи флэш-хроматографии (градиент: 0-5% метанол в дихлорметане) с получением 3-(2-фторэтоксипиридина 1-оксида (1,2 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 4.16-4.22 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 7.99 (t, 1H).

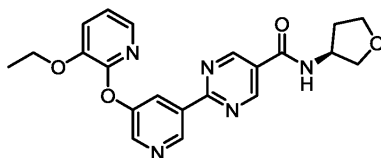
Стадия 3. 2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)-3-(2-фторэтоксипиридин.

Диизопропилэтиламин (5,2 мл, 3,8 эквив.) добавляли к раствору 3-(2-фторэтоксипиридина 1-оксида (1,2 г, 1,0 эквив.), 3-бром-5-гидроксипиридина (1,3 г, 1,0 эквив.) и бромтрипиридинофосфония гексафторфосфата (4,6 г, 1,3 эквив.) в тетрагидрофуране (25 мл) при 13°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным хлоридом аммония (3×20 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (градиент: 0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-(2-фторэтоксипиридина (1,9 г, 81%) в виде желтого масла. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 4.28-4.33 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.82-4.82 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.44 (dd, 1H), 8.48-8.52 (m, 2H).

Стадия 4. 2-(5-((3-(2-Фторэтоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота.

Бис(пинаколато)дибор (580 мг, 1,2 эквив.), ацетат калия (560 мг, 3,0 эквив.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (70 мг, 0,05 эквив.) при комнатной температуре добавляли к раствору 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-(2-фторэтоксипиридина (600 мг, 1,0 эквив.) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (20 мл) и рассолом, затем концентрировали до получения остатка. Остаток разбавляли диоксаном (15 мл) и водой (5 мл). Этил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (310 мг, 1,0 эквив.), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (61 мг, 0,05 эквив.) и карбонат калия (460 мг, 2,0 эквив.) добавляли к реакционной смеси и получающуюся в результате суспензию перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и затем распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали при помощи препаративной TLC (5% метанол в дихлорметане) с получением 2-(5-((3-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (80 мг, 13%). MS (ES+) 357,0 (M+H).

Пример 1. (S)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Оксалил хлорид (13,8 мл, 160 ммоль, 1,2 эквив.) и диметилформамид (0,510 мл, 6,65 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли к суспензии 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (45,0 г, 133 ммоль, 1,0 эквив.) в дихлорметане (500 мл). Суспензию перемешивали в течение 2 ч до получения раствора. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного хлорангидрида в виде красного твердого вещества. Раствор (S)-тетрагидрофуран-3-амин (12,2 г, 140 ммоль, 1,05 эквив.) и диизопропилэтиламина (51,0 мл, 293 ммоль, 2,2 эквив.) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли к раствору неочищенного хлорангидрида в дихлорметане (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду (1,0 л) и этилацетат (600 мл) и органический слой отделяли, промывали насыщенным бикарбонатом на-

трия, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным древесным углем (20 г), перемешивали при 65°C в течение 20 мин. Суспензию фильтровали теплой и фильтрат концентрировали до бледно-желтого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из метанола в этилацетате (1:4, 1 л) с получением (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (43,5 г, 81%) в виде бесцветного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение комбинировали с предыдущими партиями (108,7 г, 266,8 ммоль), полученными тем же самым образом и суспендировали с этилацетатом (1,0 л) при 80°C в течение 4 ч. Суспензию оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 суток. Твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (3×200 мл) и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (100,5 г, 92%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1.38 (t, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.28 (s, 2H), 9.39 (d, 1H). MS (ES+) 408,4 (M+H). Температура плавления 177,5°C. Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$: вычислено C, 61,91; H, 5,20; N, 17,19; найдено C, 61,86; H, 5,18; N, 17,30.

Твердые вещество, полученное в результате этого способа, охарактеризовали при помощи анализа путем дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD) и обозначили как форма 1.

Альтернативное получение (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (пример 1).

В реактор объемом 100 мл загружали ацетонитрил (35 мл), 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (5,0 г, 15 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (2,2 г, 18 ммоль, 1,2 эквив.). Загружали диизопропилэтиламин (18 мл, 103 ммоль, 7,0 эквив.), поддерживая температуру от 20 до 30°C. Раствор пропанфосфоновой кислоты ангидрида (ТЗР) в ацетонитриле (21 мл, 30 ммоль, 2,0 эквив.) загружали с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 45°C. Реактор нагревали до 40 ± 5°C в течение 1 ч, затем образец отбирали для определения завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до температуры от 20 до 25°C и добавляли тетрагидрофуран (25 мл). Загружали раствор бикарбоната натрия (0,5M, 40 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. pH проверяли и измеренное значение составляло 8,5. Добавляли этилацетат (40 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь отстаивалась и фазы разделялись. Водный слой переносили в делительную воронку и вновь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (40 мл). Органический слой порциями переносили в реактор объемом 100 мл и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Добавляли метилэтилкетон (100 мл) и смесь концентрировали до конечного объема приблизительно 60 мл. Вакуум выключали и суспензию нагревали с обратным холодильником и поддерживали до тех пор, пока твердые вещества не смывались со стенок реактора. Суспензию охлаждали до 15°C в течение 2 ч и гранулировали в течение ночи. Твердые вещества выделяли путем фильтрования, реактор промывали и осадок дважды промывали метилэтилкетон (10 мл каждого). Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 50°C с получением 4,86 г (81%) желаемого продукта. Твердые вещества, образующиеся в результате этого способа, характеризовали при помощи анализа путем PXRD и обозначали как форма 2.

Превращение формы 2 в форму 1.

В реактор объемом 100 мл загружали форму 2 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (пример 1) (10,0 г, 24,6 ммоль, 1,00 эквив.), метилэтилкетон (8,8 мл/г), 88,0 мл) и воду (1,2 мл/г, 12,0 мл). Реактор нагревали до 50°C в течение 30 мин. Полное растворение наблюдалось при приблизительно 44°C. Реактор охлаждали до 40°C в течение 30 мин, затем в качестве затравки загружали форму 1 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (пример 1) (0,050 г, 0,123 ммоль, 0,0050 эквив.). После загрузки затравки мутную суспензию перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до 5°C в течение 2 ч и затем перемешивали при 5°C в течение 12 ч. В процессе контрольный образец отбирали и охарактеризовывали при помощи анализа путем PXRD для подтверждения того, что твердые вещества представляли собой форму 1. Суспензию фильтровали и реактор и осадок промывали метилэтилкетон (2,5 мл/г, 25 мл) при 0°C. Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 50°C с получением 8,15 г (81,5%) желаемого продукта. Картины PXRD для желаемого продукта соответствовали форме 1.

Дифракция рентгеновских лучей на порошке.

Анализ путем дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Advance, оборудованного источником излучения Cu ($K\alpha$ -средняя длина волны 1,54056 Å), оборудованного двойным первичным зеркалом Gobel. Дифрагированное излучение регистрировали при помощи детектора PSD-Lynx Eye. Первичный и вторичный детекторы были оснащены щелями Соллера размером 2,5. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке устанавливались на уровне 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные были собраны в гониометре θ - θ при заблокированном парном сканировании (locked couple scan) от 3,0 до 40,0° 2 θ при 1000 шагах с использованием скорости сканирования 6 с на шаг. Образцы готовили путем их размещения в силиконовом держателе с низким уровнем фо-

на (C79298A3244B261). Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus. Анализ проводили при помощи программного обеспечения EVA diffract plus.

Файл с данными PXRD не обрабатывали перед поиском пика. С использованием алгоритма поиска пика в программном обеспечении EVA отбирали пики с пороговым значением 5 и шириной 0,2. Выходную информацию после автоматического обозначения визуально проверяли для обеспечения пригодности и, при необходимости, корректировали вручную. Как правило, отбирали пики с относительной интенсивностью, большей или равной 3%. Пики, которые не разделялись, или сопровождались шумом, также отбрасывали. Типичная ошибка, ассоциирующаяся с положением пика в результате PXRD, установленная в USP (Фармакопея США), находится в пределах $\pm 0,2^\circ$ (USP-941).

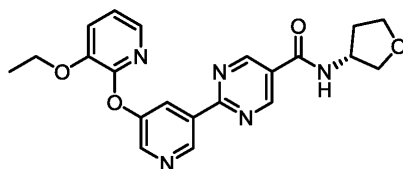
Таблица 1. Ключевые пики PXRD для характеристики кристаллического материала в соответствии с примером 1

Форма 1 в соответствии с примером 1	Форма 2 в соответствии с примером 1
Угол 2θ ($^\circ$)	Угол 2θ ($^\circ$)
5,3, 7,7, 15,4	6,5, 9,3, 13,6

На фиг. 1 представлена характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует кристаллическая форма 1 соединения по примеру 1 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два тета (градусы)).

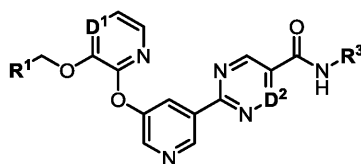
На фиг. 2 представлена характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует кристаллическая форма 2 соединения по примеру 1 (вертикальная ось: интенсивность (CPS); горизонтальная ось: два тета (градусы)).

Пример 2. (R)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали с использованием общего способа А с промежуточным соединением 1 (0,31 ммоль, 1,0 эквив.) и (R)-(+)-тетрагидро-3-фуриламинтолуолсульфонатной солью (124 мг, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гептанах с получением (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (91 мг, 70%). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.38 (t, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 9.28 (s, 2H), 9.39 (d, 1H). MS (ES+) 408,3 (M+H).

Примеры 3.1-3.7. Примеры в табл. 2 получали при помощи общего способа А с использованием соответствующих исходных веществ и анализировали при помощи способов, описанных ниже. Используемые переменная R^3 , промежуточные соединения (у которых варьируют R^1 , D^1 и/или D^2) и способ анализа указаны в табл. 2



Аналитические способы.

Способ А. Xbridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм, 40°C, подвижная фаза А 0,0375% TFA в воде, подвижная фаза В 0,01875% TFA в ацетонитриле, градиент: 0,00 мин 1% В, 0,60 мин 5% В, 4,00 мин 100% В, 0,8 мл/мин, API-ES+.

Способ В. Xbridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм, 40°C, подвижная фаза А 0,05% NH_4OH в воде, подвижная фаза В 100% ацетонитрил, градиент 0,00 мин 5% В, 3,40 мин 100% В, 0,8 мл/мин, API-ES+.

Способ С. Waters Atlantis dC18 4,6×50, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05% TFA в ацетонитриле (об./об.), градиент: 95,0% H_2O /5,0% ацетонитрил линейно до 5% H_2O /95% ацетонитрил в течение 4,0 мин, удерживали при 5% H_2O /95% ацетонитрил до 5,0 мин, поток: 2 мл/мин.

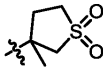
Способ D. Waters XBridge C18 4,6×50, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,03% NH_4OH в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,03% NH_4OH в ацетонитриле (об./об.), градиент: 95,0% H_2O /5,0% ацетонитрил линейно до 5% H_2O /95% ацетонитрил в течение 4,0 мин, удерживание при 5% H_2O /95% ацетонитрил до 5,0 мин, поток: 2 мл/мин.

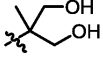
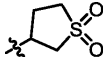
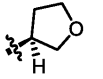
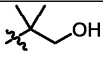
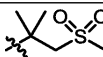
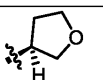
Способ Е. Xtimate C18 5×30 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил, градиент: 0,00 мин 1% В, 1 мин 5% В, 5 мин 100% В, 8 мин 1% В, скорость потока: 1,2 мл/мин.

Способ F. LCMS E(4-302) XBridge C18 2,1×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 1,0% ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота) до 5% ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота) в течение 0,6 мин; затем от 5,0% ацетонитрила в воде (0,1% муравьиная кислота) до 100% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 3,4 мин; затем вновь до 1,0% ацетонитрила в воде (0,1% муравьиная кислота) до 4,3 мин и удерживали в течение 0,7 мин. Скорость потока: 0,8 мл/мин.

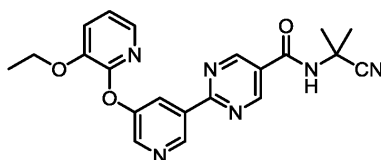
Способ G. Xbridge C18, 2,0×50 мм, 5 мкм, 40°C, подвижная фаза А 10 мМ NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В 100% ацетонитрил, градиент от 1,0% В до 5% В в течение 0,6 мин, 100% В в течение 3,4 мин; затем вновь до 1,0% В в течение 0,3 мин. Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Таблица 2

Пример	Название соединения	R ³	Промеж уточное соедине ние номер	MS (ES+) (M+H)	Время удерживания (мин) и аналитический способ
3.1	2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидро тиофен-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид		1	470	2,310 Способ С

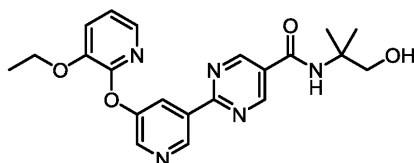
3.2	<i>N</i> -(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид		1	426	1,683 Способ D
3.3	<i>N</i> -(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид		1	456	3,319 Способ E
3.4	(<i>S</i>)-3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид		2	409	2,517 Способ F
3.5	2-(5-((3-этоксипиразин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид		3	411	2,274 Способ C
3.6	2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(2-метил-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид		1	472	2,548 Способ F
3.7	(<i>S</i>)-2-(5-((3-(2-фторэтоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид		4	425.9	2,325 Способ F

Пример 4. N-(2-Цианопропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом В с промежуточным соединением 1 (1,0 г, 1,0 эквив.) и 2-амино-2-метилпропанионитрилом (436 мг, 1,1 экв.). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (50-100% этилацетат в гептанах) и обрабатывали древесным углем. Получающийся в результате остаток перекристаллизовывали из этилацетата (8 мл) с получением N-(2-цианопропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (1,1 г, 92%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.38 (t, 3H), 1.74 (s, 6H), 4.18 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.18 (br. s, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.40 (d, 1H). MS (ES+) 405,3 (M+H).

Пример 5. 2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида



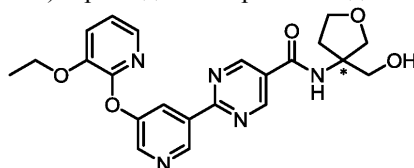
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом А с промежуточным соединением 1 (260 мг, 1,0 эквив.) и 2-амино-2-метилпропан-1-олом (103 мг, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (50-100% этилацетат в гептанах) и перекристаллизовывали из этилацетата: метанола с получением 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида (236 мг, 75%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1.33 (s, 6H), 1.38 (t, 3H), 3.55 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.18 (dd, Hz, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.39 (d, 1H). MS (ES+) 410,3 (M+H).

Табл. 3 включает профиль клиренса из печени ($Cl_{\text{int, app}}$ в МПЧ (микросомы печени человека)) в соответствии с примером 5, который демонстрировал значительное улучшение по сравнению с примером 19.21 из WO 2015140658. Этот существенно уменьшенный клиренс был значительно больше, чем клиренс, который можно было бы предположить с учетом различия в структурах и величинах IC_{50} (средняя ингибирующая концентрация) DGAT 2 для соединения по примеру 5 и соединения по примеру 19.21 из WO 2015140658.

Таблица 3. Эффективность и метаболический клиренс DGAT2 в HLM

Пример №	Структура	DGAT2 IC_{50} [нМ]	$Cl_{\text{int, app}}$ в HLM [мкл/мин/мг]
Пример 5		14	18
WO2015140658 пример 19.21		7,9	121

Примеры 6а и 6б. (R)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида и (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



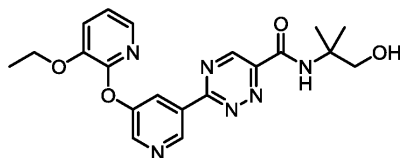
Указанные в заголовке соединения получали с использованием общего способа А с промежуточным соединением 1 (840 мг, 1 эквив.) и (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола (320 мг, 1,1 экв.). Не-

очищенный продукт пропускали через слой диоксида кремния с получением рацемата в виде желтого твердого вещества, которое разделяли при помощи очистки хиральной SFC: Chiral Tech AD-H 250 мм × 4,6 мм 5 мкм; изократический режим 70% А: диоксид углерода; подвижная фаза в 30% В: 0,2% изопропиламин в изопропанол (об./об.). Поток: 60 мл/мин; обратное давление = 120 бар (11999 кПа). Первый пик, элюируемый с колонки, представлял собой пример 6а, а второй пик представлял собой пример 6б.

Энантиомер 1: SFC время удерживания = 9,31 мин (330 мг). Это соединение дополнительно очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане), затем перекристаллизовывали из метанола в этилацетате с получением энантиомера 6а (218 мг, 20%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 1.40 (t, 3H), 2.23 (dt, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.41 (d, 1H). MS (ES+) 438,3 (M+H).

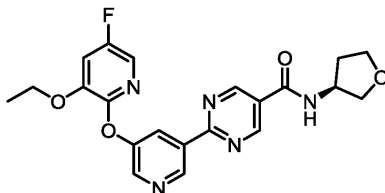
Энантиомер 2: SFC время удерживания = 9,59 мин (300 мг). Это соединение дополнительно очищали при помощи колоночной хроматографии (метанол в дихлорметане), затем перекристаллизовывали из метанола в этилацетате с получением энантиомера 6б (205 мг, 19%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 1.40 (t, 3H), 2.23 (dt, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.41 (d, 1H). MS (ES+) 438,3 (M+H).

Пример 7. 3-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом А с использованием промежуточного соединения 2 (15 мг, 0,04 ммоль) и 2-амино-2-метил-1-пропанола (4,73 мг, 0,053 ммоль). Неочищенный продукт очищали путем обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 16%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 1.40 (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.48 (d, 1H). MS (ES+) 411,0 (M+H).

Пример 8. (S)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Стадия 1. 3-Этоксипиридин-1-оксид.

Карбонат цезия (21,6 г, 3,0 эквив.) добавляли к раствору 5-фтора-3-пиридинола (25 г, 1,0 эквив.) и этилйодида (3,8 г, 1,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 3-этоксипиридина (3,1 г, 100%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. Мета-хлорпероксибензойную кислоту (5,7 г, 1,5 эквив.) добавляли к раствору 3-этоксипиридина (3,1 г, 1,0 эквив.) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно при помощи флэш-хроматографии (градиент: 0-5% метанол в дихлорметане) с получением 3-этоксипиридин-1-оксида (3,30 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CD_3OD) δ 1.40 (t, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.20 (dt, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H).

Стадия 2. 2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридин.

Диизопропилэтиламин (3,08 г, 3,8 эквив.) добавляли к раствору 3-этоксипиридин-1-оксида (1,0 г, 1,0 эквив.) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (3,86 г, 1,3 эквив.) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии (градиент: 4-24% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридина (200 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ^1H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ 1.48 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 1H).

Стадия 3. Этил 2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

Бис(пинаколато)дибор (243 мг, 1,2 эквив.), ацетат калия (235 мг, 3,0 эквив.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (29 мг, 0,05 эквив.) добавляли к

раствору 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этокси-5-фторпиридина (250 мг, 1,0 эквив.) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали до остатка, который затем разбавляли диоксаном (5 мл) и водой (1 мл). Этил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (164 мг, 1,1 эквив.), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (18 мг, 0,03 эквив.) и карбонат калия (166 мг, 1,5 эквив.) добавляли к реакционной смеси и получающуюся в результате суспензию перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем оставляли при комнатной температуре в течение 4 суток. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (50 мл) и ее экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали при помощи препаративной TLC (5:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением этил 2-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (50 мг, 16%). MS (ES+) 385,0 (M+H).

Стадия 4. 2-((3-Этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота.

Гидроксид натрия (0,20 мл, 3,0 эквив., 2M) добавляли к этил 2-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилату (50 мг, 1,0 эквив.) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Водный слой подкисляли соляной кислотой (2н.) до pH 3. Раствор экстрагировали этилацетатом (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (25 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES+) 357,0 (M+H).

Стадия 5. (S)-2-((3-Этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общим способом А с использованием 2-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (25 мг, 1,0 эквив.) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин (18,3 мг, 3,0 эквив.). Неочищенное вещество очищали при помощи препаративной HPLC с получением (S)-2-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (20 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.38 (t, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 8.37 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.29 (s, 2H), 9.40 (d, 1H). MS (ES+) 425,9 (M+H).

Фармакологические данные.

Следующие протоколы, несомненно, могут быть варьированы специалистами в данной области техники.

Создание конструкции человеческого DGAT2 (hDGAT2).

Конструкцию для hDGAT2 создавали с N-концевой последовательностью FLAG (октапептид с аминокислотной последовательностью AspTyrLysAspAspAspAspLys). Для конструкции hDGAT2 с последовательностью FLAG кДНК для hDGAT2 синтезировали в Genscript и клонировали в вектор pFastBac1 (Invitrogen) с использованием рестрикционных ферментов BamHI/XhoI для создания имеющей N-концевую последовательность FLAG конструкции pFastBac1-FLAG-hDGAT2 (аминокислоты 1-388). Конструкцию подтверждали путем секвенирования в обоих направлениях.

Экспрессия DGAT2 и приготовление мембранной фракции DGAT2.

Рекомбинантный бакуловирус для hDGAT2 с концевой последовательностью FLAG продуцировали в клетках насекомых Sf9 с использованием бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Для экспрессии hDGAT2 клетки Sf9 (20 л), выращиваемые в средах Sf900II, инфицировали бакуловирусом hDGAT2 при множественности заражения 1 в волновой корзине волнового биореактора Wave Bioreactor System 20/50P (GE Healthcare). После 40 ч инфицирования клетки затем собирали путем центрифугирования при 5000 × g. Клеточные осадки промывали путем ресуспендирования в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) и собирали путем центрифугирования при 5000 × g. Клеточную пасту подвергали быстрому замораживанию в жидком N₂ и хранили при -80°C до тех пор, пока не потребуется. Если не указано иное, то все нижеприведенные операции проводились при 4°C. Клетки ресуспендировали в лизирующем буфере (50 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 250 мМ сахараза), включающем 1 мМ этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и полный ингибирующий протеазы коктейль (Roche Diagnostics) в соотношении 3 мл буфера на 1 г клеточной пасты. Клетки лизировали при помощи гомогенизатора Даунса. Клеточный осадок удаляли путем центрифугирования при 1000×g течение 20 мин и супернатант центрифугировали при 100000 × g в течение 1 ч. Получающийся в результате осадок трижды промывали путем заполнения пробирок для центрифугирования доверху охлажденным на льду PBS до декантирования. Промытый осадок ресуспендировали путем осторожного перемешивания в течение 1 ч в лизирующем буфере, содержащем 8 мМ 3-[(3-холамидо-пропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат (CHAPS) в соотношении 1 мл буфера на 1 г исходной клеточной пасты и вновь центрифугировали при 100000 × g в течение 1 ч. Получающийся в результате су-

пернатант аликвотировали, быстро замораживали в жидком N₂ и хранили при -80°C до применения.

Анализ *in vitro* DGAT2 и определение значений IC₅₀ для ингибиторов DGAT2.

Для определения величин IC₅₀ реакции осуществляли в 384-луночных белых планшетах Polyplate (Perkin Elmer) в общем объеме 20 мкл. К 1 мкл соединений, растворенных в 100% DMSO и локализованных на дне каждой лунки, добавляли по 5 мкл 0,04% бычьего сывороточного альбумина (BSA) (без жирных кислот, Sigma Aldrich) и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Мембранные фракции hDGAT2 разбавляли в 100 мМ Hepes-NaOH, pH 7,4, 20 мМ MgCl₂, который содержит 200 нМ метиларахидонилфторфосфоната (Cayman Chemical; высушенного из этилацетатного концентрированного раствора в газообразном аргоне и растворенного в DMSO в виде 5 мМ концентрированного раствора). 10 мкл ферментативного рабочего раствора добавляли в планшеты и инкубирование продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакции DGAT2 инициировали путем добавления 4 мкл субстратов, содержащих 30 мМ [1-¹⁴C]деcanoил-CoA (синтезирован Perkin Elmer, 50 мКи/ммоль) и 125 мкМ 1,2-дидеаноил-sn-глицерина (Avanti Polar Lipids), растворенных в 12,5% ацетоне. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин и реакции останавливали путем добавления 5 мкл 1% H₃PO₄. После добавления 45 мкл MicroScint-E (Perkin-Elmer) планшеты покрывали пленками Top Seal-A (Perkin-Elmer) и распределение субстратов и продуктов по фазам достигалось при использовании микропланшетного орбитального шейкера HT-91100 (Big Bear Automation, Santa Clara, CA). Планшеты центрифугировали при 2000×g в течение 1 мин в центрифуге Allegra 6R (Beckman Coulter) и затем снова покрывали свежими пленками, а затем визуализировали в сцинтилляционном счетчике 1450 Microbeta Wallac Trilux Scintillation Counter (Perkin Elmer). Активность DGAT2 измеряли путем количественного определения образующегося продукта [¹⁴C]тридеcanoилглицерина в верхней органической фазе.

Фоновую активность, полученную при использовании 50 мкМ (R)-1-(2-((S)-1-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиперидин-3-ил(пирролидин-1-ил)метанона (WO 2013150416, пример 196-A) для полного ингибирования DGAT2, вычитали из всех реакций. Ингибиторы тестировали при одиннадцати различных концентрациях с получением значений IC₅₀ для каждого соединения. Одиннадцать используемых концентраций ингибитора, как правило, включали 50, 15,8, 5, 1,58, 0,50, 0,16, 0,05, 0,016, 0,005, 0,0016 и 0,0005 мкМ. Данные наносили на график в виде процента ингибирования в зависимости от концентрации ингибитора и согласовывали с уравнением $y = 100/[1 + (x/IC_{50})^z]$, где IC₅₀ представляет собой концентрацию ингибитора, обеспечивающую 50% ингибирование, и z представляет собой коэффициент Хилла (наклон кривой в точке перегиба).

В нижеприведенной табл. 4 представлены значения IC₅₀ для примеров по ингибированию DGAT2 в соответствии с вышеописанным анализом. Результаты приведены в виде геометрических средних значений IC₅₀.

Таблица 4. Значения IC₅₀ для примеров по ингибированию DGAT2

Пример номер	DGAT2 IC ₅₀ [нМ]
1	17,2
2	200
3.1	13,5
3.2	83,6
3.3	196
3.4	181
3.5	238
3.6	35,4
3.7	66,5
4	7,4
5	14,0
6a	20,9
6b	23,2
7	83,0
8	3,7

Определение значений IC₅₀ для ингибиторов DGAT2 в человеческих гепатоцитах.

Для оценки эффектов ингибиторов DGAT2 в клеточном эксперименте криоконсервированные человеческие гепатоциты (Lot NON и EBS, Celsis, Chicago, IL) размораживали и помещали в покрытые коллагеном планшеты I типа в соответствии с указаниями производителя. Через 24 ч после периода восстано-

ления клетки высевали со средами, содержащими 250 мкг/мл Matrigel (BD Biosciences, San Jose, CA). На следующие сутки среды отсасывали и заменяли на бессывороточные среды Вильямса E (Life Technologies, Grand Island, NY), содержащие 400 мкМ додеканоата натрия (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Через 45 мин селективный ингибитор DGAT1 (пример 3, WO 2009016462, приготовленный в виде 100X концентрированных растворов в 25% DMSO, 75% сред Вильямса E) добавляли во все лунки в конечной концентрации (3 мкМ), которая полностью подавляла эндогенную активность DGAT1. Ингибиторы DGAT2 затем добавляли до требуемой конечной концентрации. После предварительного инкубирования в течение 15 мин в каждую лунку добавляли по 0,2 мКи [1,3-¹⁴C]-глицерина (American Radio Chemicals, St. Louis, MO), а затем инкубировали в течение 3 ч. В этот момент среды удаляли, клетки однократно промывали PBS и затем лизировали в изопропиловом спирте: тетрагидрофуран (9:1) перед центрифугированием при 3000 об/мин в течение 5 мин. Радиоактивно меченые липиды растворяли с использованием системы с двумя растворителями путем тонкослойной хроматографии, где растворитель 1 состоит из этилацетат:изопропиловый спирт:хлороформ:метанол: 0,25% хлорид калия в воде (100:100:100:40:2:36,1, об./об./об./об.) и растворитель 2 состоит из гексан: диэтиловый эфир: уксусная кислота (70:27:3, об./об./об.). Пластины для TLC проявляли в растворителе 1 на одну треть от высоты пластины, пластину сушили в азоте и затем проявляли до верхней части пластины. После разделения радиоактивно меченые липиды визуализировали с использованием системы Molecular Dynamics' PhosphorImager. Средние ингибирующие концентрации (значения IC₅₀) определяли с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) с использованием функции Хилла с фиксированной базовой линией = 0 (разбавитель в качестве контроля) и коэффициента Хилла = 1.

В этом эксперименте пример 1 продемонстрировал геометрическое среднее значение IC₅₀ 2,8 нМ (N=10).

Эффекты *in vivo* ингибиторов DGAT2 в отношении уровней триглицеридов в плазме крови и в печени.

Модель западной диеты у крыс использовали для оценки более длительных эффектов в результате лечения ингибиторами DGAT2 в отношении продукции триглицеридов в плазме крови и содержания триглицеридов в гепатоцитах. Самцов крыс Спрег-Дуули содержали в стандартных лабораторных условиях со световым циклом: свет в течение 12 ч и темнота в течение 12 ч (свет включался в 06:00). За две недели до начала исследования животных помещали на диету с высоким содержанием жира и высоким содержанием холестерина (D12079b, Research Diets, New Brunswick, NJ). Эта диета обеспечивала приблизительно 43% килокалорий из углеводов и приблизительно 41% килокалорий из жира. Ингибиторы DGAT2 вводили перорально в виде раствора (объем дозы 10 мл/кг) в 0,5% HPMCAS-HF и 0,015% SLS в DI (деионизированной) воде, pH 8,5 (метилцеллюлоза и бутилированный гидрокситолуол получены из Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Животные, которых обрабатывали носителем, получали только водный раствор 0,5% HPMCAS-HF и 0,015% SLS в DI воде, pH 8,5. Ингибиторы DGAT2 вводили перорально дважды в сутки в течение 7 суток в моменты времени 08:00 и 16:00 в дозе 1, 3, 10, 30 и 90 мг/кг. На 8 сутки все животные были голодны в 06:00, им вводили дозу носителя или ингибиторов DGAT2 в момент 10:00 и их умерщвляли через 2 ч после введения дозы. Крыс умерщвляли путем удущения диоксидом углерода и кровь отбирали через латеральную хвостовую вену. Уровни TG в плазме крови определяли с использованием химического анализатора Roche Hitachi Chemistry analyzer в соответствии с указаниями производителя (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN) и данные анализировали с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Образцы из печени для определения содержания триглицеридов в печени вырезали в момент умерщвления, немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до анализа. Для оценки уровней триглицеридов в ткани срез печени, завернутый в алюминиевую фольгу, измельчали при помощи молотка на алюминиевом термоблоке в ванне из жидкого азота. Измельчение ткани печени приводило к получению однородного порошка. Буфер для гомогенизации: Трис pH 7,4, 98,9 мл 0,9% NaCl и 100 мкл Triton X 100, смешивали в смесителе в течение 10 мин до использования. Взвешивали навески образцов гомогенной ткани печени величиной приблизительно 100 мг и их помещали в пробирку Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Cat #6913-100) с 1 мл буфера для гомогенизации. Все образцы затем помещали в FastPrep FP120 (MP Biomedicals, Cat #6001-120) на 2 мин или до надлежащей гомогенизации ткани. Все образцы затем центрифугировали в течение 30 с при 10000 g до появления прозрачной пены после гомогенизации. 50 мкл образца переносили в стерильный планшет и смешивали с 450 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора Дульбекко (DPBS) для достижения разведения 1:10. После ресуспендирования нового образца все образцы переносили в пробирки для образцов клинического анализатора Siemens Advia XPT Clinical Analyzer. Анализ триглицеридов осуществляли при помощи абсорбции и выражали в виде миллиграмм на децилитр. Триглицериды затем нормализовали на грамм ткани в Microsoft Excel.

На фиг. 3 и 4 обобщены эффекты перорального введения соединения по примеру 1 на уровни триглицеридов в плазме крови и печени у крыс Спрег-Дуули, которых кормили западной диетой, в соответствии с вышеописанными способами. Данные представляют собой среднее значение плюс/минус стандартное отклонение для 8 животных. Различия между средним значением для группы относительно разбавителя вычисляли при помощи 1-стороннего ANOVA (дисперсионного анализа) с последующим тес-

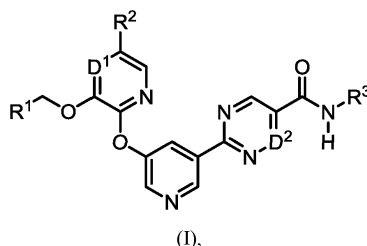
том множественных сравнений Даннетта $**p<0,01$, $***p<0,0001$.

В данной заявке на изобретение приведены ссылки на различные публикации. Описания этих публикаций для всех задач включены в настоящую заявку путем ссылки.

Специалистам в данной области техники понятно, что различные модификации и вариации могут быть сделаны в настоящем изобретении без отступления от объема или сущности изобретения. Другие воплощения изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения настоящего описания и практического применения раскрытого здесь изобретения. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются исключительно в качестве примера, тогда как истинный объем и сущность изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

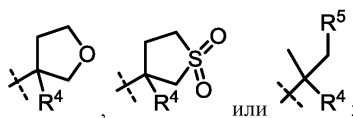


где каждый из D^1 и D^2 независимо представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой H или (C_1-C_2) алкил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, представляющими собой фтор;

R^2 представляет собой H или фтор;

R^3 представляет собой

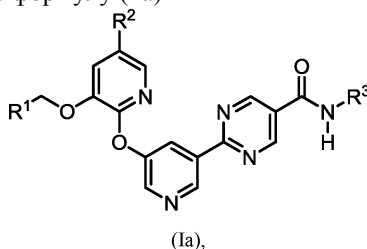


R^4 представляет собой H, циано или (C_1-C_4) алкил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из -OH и $-S(O)_2R^6$;

R^5 представляет собой H или -OH; и

R^6 представляет собой (C_1-C_4) алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу (1a)

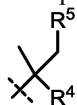


или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой



4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой



5. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

6. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил.

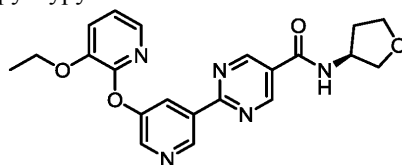
7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H, $-CH_2OH$ или циано.

8. Соединение

(S)-2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-цианопропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

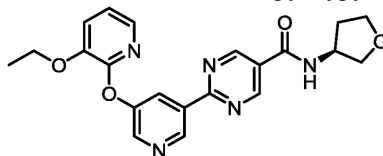
- 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-метил-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((2-фторэтоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
 N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-3-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамид;
 N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; или
 2-(5-((3-этоксипиразин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид,
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 9. Соединение
 (R)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; или
 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид,
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 10. Соединение, представляющее собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.
 11. Соединение, имеющее структуру



- или его фармацевтически приемлемая соль.
 12. Соединение по п.10, представляющее собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.
 13. Способ уменьшения по меньшей мере одного показателя степени тяжести по шкале неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, уменьшения уровня маркеров активности неалкогольного стеатогепатита в сыворотке крови, уменьшения активности неалкогольного стеатогепатита или уменьшения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающий стадию введения человеку, нуждающемуся в таком уменьшении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.
 14. Способ по п.13, где способ уменьшает портальную гипертензию, способность синтезировать белок в печени, гипербилирубинемию или энцефалопатию.
 15. Способ лечения стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и гепатоклеточной карциномой у людей, включающий стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.
 16. Способ лечения гиперлипидемии, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного сахарного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа

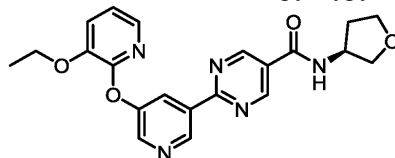
с ранним наступлением (EOD), атипичного диабета с ранним наступлением (YOAD), диабета взрослого типа у молодых (MODY), диабета, связанного с неполноценным питанием, гестационного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, заболевания периферических кровеносных сосудов, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний уменьшенных уровней глюкозы натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, ожирения, остеопороза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, периферической артериальной болезни, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической нейропатии, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, транзиторных ишемических атак, инсульта, сосудистого рестеноза, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, язв стопы и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушенной податливости сосудов, гиперлиппротеинемии апо-В, болезни Альцгеймера, шизофрении, ухудшения когнитивной деятельности, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) у людей, включающий стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

17. Кристаллическая форма соединения, имеющего структуру



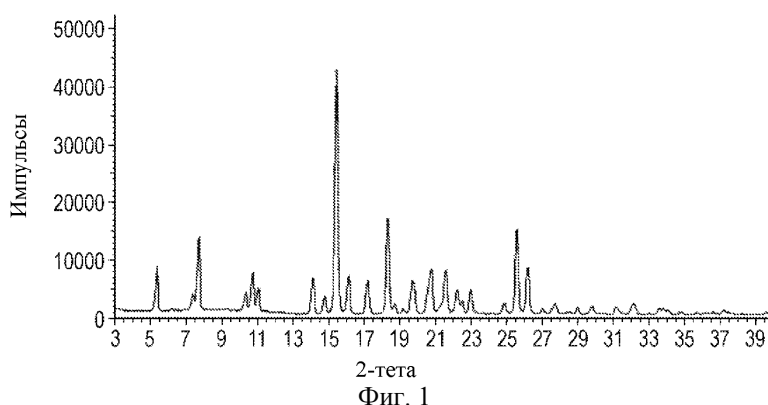
имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую величины 2θ (для излучения $\text{CuK}\alpha$, длина волны 1,54056 Å) $5,3\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$ и $15,4\pm 0,2$.

18. Кристаллическая форма соединения, имеющего структуру

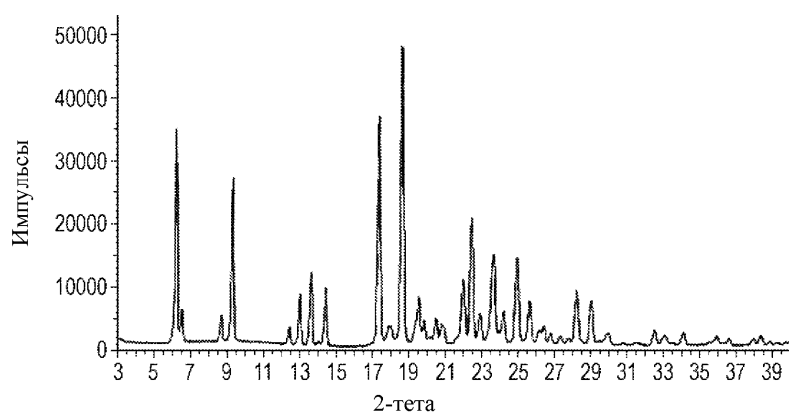


имеющая картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, включающую величины 2θ (для излучения $\text{CuK}\alpha$, длина волны 1,54056 Å) $6,5\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$ и $13,6\pm 0,2$.

Картина PXRD формы I кристаллического вещества для примера 1

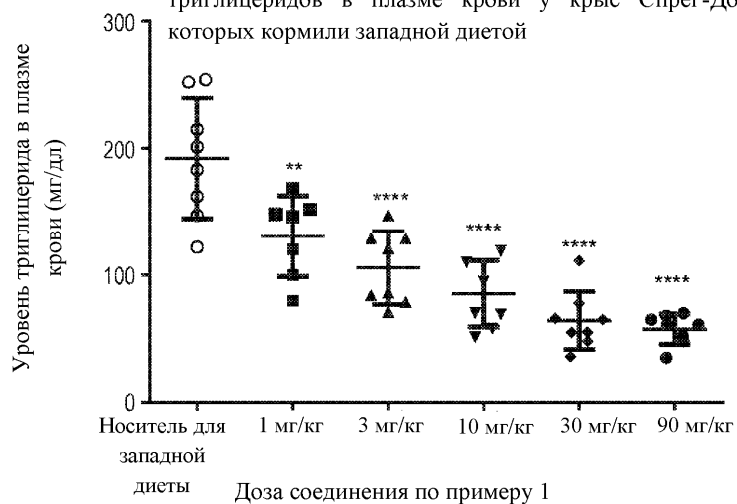


Картина PXRD формы 2 кристаллического вещества для примера 1



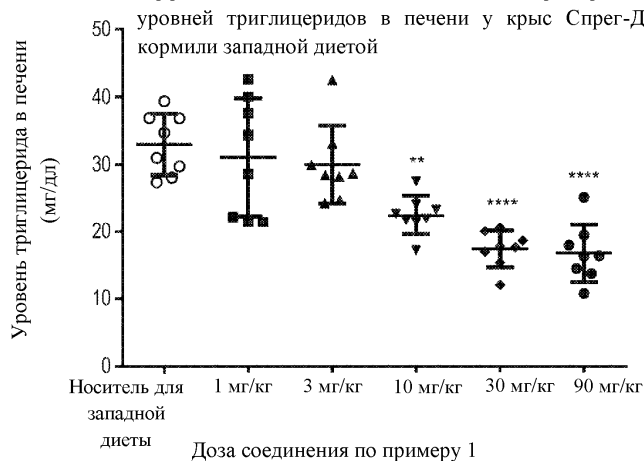
Фиг. 2

Эффекты соединения по примеру 1 в отношении уровней триглицеридов в плазме крови у крыс Спрег-Доули, которых кормили западной диетой



Фиг. 3

Эффекты соединения в соответствии с примером 1 в отношении уровней триглицеридов в печени у крыс Спрег-Доули, которых кормили западной диетой



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2