

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 039771

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.03.11

(21) Номер заявки  
201992618

(22) Дата подачи заявки  
2016.10.05

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/4174 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ PPAR, СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/238,629; 62/243,263; 62/352,348  
(32) 2015.10.07; 2015.10.19; 2016.06.20  
(33) US  
(43) 2020.03.31  
(62) 201890776; 2016.10.05

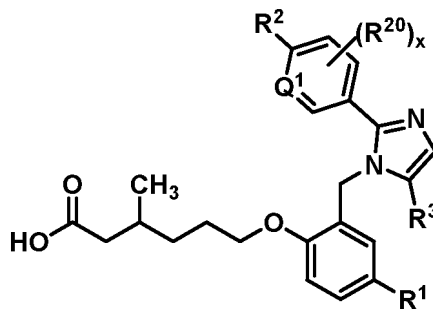
(56) WO-A1-2014165827  
WO-A1-2004060367

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МИТОБРИДЖ, ИНК.; ДЗЕ  
СОЛК ИНСТИТЮТ ФОР  
БАЙОЛОДЖИКАЛ СТАДИЗ (US)

(72) Изобретатель:  
Даунс Майкл, Эванс Рональд М.,  
Клюге Артур, Лагу Бхарат (US),  
Миура Масанори (JP), Паниграхи  
Сунил Кумар (IN), Патейн Майкл  
(US), Самаждар Сусанта, Сенайар  
Рамеш (IN), Такахаши Тайсукэ (JP)

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

(57) В настоящем изобретении представлены соединения и композиции, которые применимы для лечения связанных с PPAR $\delta$  заболеваний (например, мышечных заболеваний, сосудистых заболеваний, демиелинизирующих заболеваний и метаболических заболеваний).



B1

039771

039771

B1

### Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящая заявка относится к агонистам активируемых пролифератором пероксисом рецепторов (PPAR), в частности PPAR-дельта (PPAR $\delta$ ), и к способам их применения, таким как лечение или предупреждение одного или нескольких связанных с PPAR $\delta$  заболеваний.

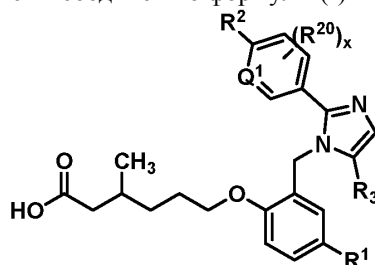
### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Активируемый пролифератором пероксисом рецептор-дельта (PPAR $\delta$ ) является ядерным рецептором, который способен регулировать митохондриальный биосинтез. Как показано в PCT/2014/033088, включенной в настоящий документ посредством ссылки, модулирующая активность PPAR $\delta$  применима для лечения заболеваний, задержек развития и симптомов, связанных с дисфункцией митохондрий, таких как болезнь Альперса, MERRF - миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами, синдром Пирсона и подобных. Модуляция активности PPAR $\delta$  эффективна при лечении других состояний, таких как мышечные заболевания, демиелинизирующие заболевания, сосудистые заболевания и метаболические заболевания. Действительно, PPAR $\delta$  является важной биологической целью для соединений, используемых для лечения и предупреждения митохондриальных заболеваний, связанных с мышцами заболеваний и расстройств, а также других родственных состояний.

Следовательно, в данной области сохраняется потребность в новых соединениях, способных эффективно и безопасно активировать PPAR $\delta$  *in vitro* и *in vivo*. Также существует потребность в активирующих PPAR $\delta$  соединениях с улучшенными фармакокинетическими свойствами и улучшенной метаболической стабильностью. Настоящее изобретение отвечает этим и другим таким потребностям.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I);

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси или -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;

Q<sup>1</sup> представляет собой N;

R<sup>2</sup> представляет собой галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом;

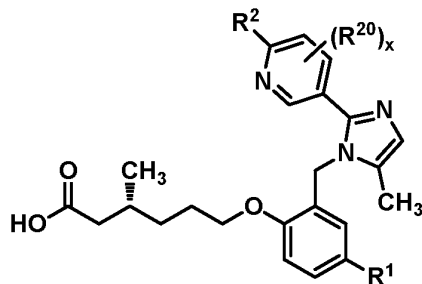
x представляет собой целое число со значением 1 или 2;

каждый R<sup>20</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -CN или -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение, характеризующееся структурой формулы (Ibb)



(Ibb);

или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) R<sup>2</sup> представляет собой галоген, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-галогеналкил, -C<sub>1</sub>-галогеналкокси, -SCH<sub>3</sub> или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -CH<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) каждый

R<sup>20</sup> независимо представляет собой водород или галоген.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) R<sup>2</sup> представляет собой хлор, незамещенный фуранил, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> или -SCH<sub>3</sub>, более предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub> или -OCF<sub>3</sub> и наиболее предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) R<sup>1</sup> представляет собой водород или фтор.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в соединениях формулы (I) и (Ibb) R<sup>20</sup> представляет собой водород или фтор.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановая кислота или ее фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и любое из вышеуказанных соединений или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более из вышеуказанных соединений, или его фармацевтически приемлемой соли, или вышеуказанной фармацевтической композиции.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению любого из вышеуказанных соединений или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции для лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения связанное с PPAR $\delta$  заболевание или состояние является почечным заболеванием, которое представляет собой острое поражение почек.

#### **Краткое описание графических материалов**

На чертеже изображен график, демонстрирующий терапевтический эффект перорального введения соединения 2a (фиг. А), соединения 2d (фиг. В) и соединения 2n (фиг. С) на крысиной модели острого поражения почек.

#### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Активируемый пролифератором пероксисом рецептор-дельта (PPAR- $\delta$ ), также известный как активируемый пролифератором пероксисом рецептор-бета (PPAR- $\beta$ ) или как NR1C2 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа C, представитель 2), относится к белку ядерного рецептора, который функционирует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов. Лиганды PPAR $\delta$  могут обеспечивать пролиферацию миобластов после повреждения, такого как повреждение скелетной мускулатуры. Последовательности PPAR $\delta$  (OMIM 600409) являются общедоступными, например, из базы данных последовательностей GenBank® (например, под номерами доступа NP\_001165289.1 (человек, белок), NP\_035275 (мышь, белок), NM\_001171818 (человек, нуклеиновая кислота) и NM\_011145 (мышь, нуклеиновая кислота)).

В настоящем документе фраза "агонист PPAR $\delta$ " относится к веществам, которые повышают активность PPAR $\delta$ . Вещества могут быть протестированы по их агонистической активности в отношении PPAR $\delta$  путем введения вещества в контакт с клетками, экспрессирующими PPAR $\delta$ , выявления их связывания с PPAR $\delta$ , а затем выявления сигналов, которые служат индикатором активации PPAR $\delta$ .

#### **Определения**

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как "алкокси", "галогеналкил", "галогеналкокси", "циклоалкил" и т.п., означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью. Если конкретно не отмечено иное, алкильная группа типично содержит от 1 до 4 атомов углерода, например C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил. Используемая в настоящем описании "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильная" группа означает радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода в неразветвленном или разветвленном расположении, и включает в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный как -O-алкил. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси" включает в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" означают алкил или алкокси соответственно, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил" включает в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, бромметил, фторэтил, дифторэтил, дихлорэтил и хлорпропил, и "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси" включает в себя фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, бромметокси, фторэтокси, дифторэтокси, дихлорэтокси и хлорпропокси.

Термин "галоген" означает фтористый или фтор (F), хлористый или хлор (Cl), бромистый или бром

(Br) или йодистый или йод (I).

"Циклоалкил" означает 3-12 членный насыщенный алифатический циклический углеводородный радикал. Он может быть моноциклическим, бициклическим (например, с мостиковыми связями или конденсированным бициклическим кольцом) или трициклическим. Например, моноциклический C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил означает радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, расположенных в моноциклическом кольце. Например, "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" включает в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Соединения с одним или несколькими хиральными центрами могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереои́зомерами являются соединения, которые отличаются только своим пространственным расположением. Стереои́зомеры включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси. Термин "геометрический изомер" относится к соединениям, содержащим по меньшей мере одну двойную связь, где двойная(е) связь(и) может(ут) существовать в цис-, транс-, син-, анти-, напротив (E) и вместе (Z) формах, а также в виде их смесей. Если раскрытое соединение названо или изображено при помощи структуры без обозначения стереохимии, является понятным, что название или структура охватывают один или несколько возможных стереоизомеров, или геометрических изомеров, или смесь охватываемых стереоизомеров или геометрических изомеров.

Если геометрический изомер изображен при помощи названия или структуры, является понятным, что геометрическая изомерная чистота названного или изображенного геометрического изомера составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% чистоты по массе. Геометрическую изомерную чистоту определяют разделением массы названного или изображенного геометрического изомера в смеси на общую массу всех геометрических изомеров в смеси.

Рацемическая смесь означает 50% одного энантиомера и 50% соответствующего энантиомера. Если соединение с одним хиральным центром названо или изображено без обозначения стереохимии хирального центра, является понятным, что название или структура охватывают обе возможные энантиомерные формы (например, обе энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные или рацемические) соединения. Если соединение с двумя или несколькими хиральными центрами названо или изображено без обозначения стереохимии хиральных центров, является понятным, что название или структура охватывают обе возможные диастереомерные формы (например, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и эквимольные смеси одного или нескольких диастереомеров (например, рацемических смесей)) соединения.

Энантиомерные и диастереомерные смеси могут быть расщеплены на свои составляющие энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметрического синтеза.

Если соединение обозначено названием или структурой, которая означает простой энантиомер, если не отмечено иное, соединение является по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% оптически чистым (также называется "энантиомерно чистым"). Оптическая чистота представляет собой массу в смеси названного или изображенного энантиомера, разделенную на общую массу в смеси обоих энантиомеров.

Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена при помощи структуры, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в диастереомерной паре), является понятным, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров. Дополнительно будет понятно, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе. Стереоизомерную чистоту в таком случае определяли путем разделения общей массы в смеси стереоизомеров, охватываемых названием или структурой, на общую массу в смеси всех стереоизомеров.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли раскрытых в настоящем изобретении соединений. Раскрытые соединения содержат основные аминовые группы и, таким образом, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ми) кислотой(ми). Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли описанных в настоящем изобретении соединений включают в себя соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородные, фосфорные, азотные и серные кислоты) и органических кислот (таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновые, бензойные, метансульфоновые и паратолуолсульфоновые кислоты). Например, согласно одному варианту осуществления кислотно-аддитивной солью является гемисульфатная соль. Соединения согласно идеям настоящего изобретения с кислотными группами, такими как группы карбоновой кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ми). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают в себя аммонийные соли, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия), соли щелочноземельного металла (такие как соли магния и кальция) и органические

основные соли (такие как меглюминовая соль).

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтическим солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и низших животных без неспецифической токсичности, раздражения и аллергической реакции и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из области техники. Например, S.M. Berge, et al. описывает фармакологически приемлемые соли в *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19.

Нейтральные формы соединений по настоящему изобретению восстановлены из своих соответствующих солей путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Нейтральные формы раскрытых в настоящем описании соединений также включены в настоящее изобретение.

Используемые в настоящем описании термины "вводить", "вводимый", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для доставки композиций к требуемому участку биологического действия. Такие способы включают в себя без ограничения внутрисуставное (в суставы), внутривенное, внутримышечное, внутриопухолевое, внутрикожное, внутрибрюшинное, подкожное, пероральное, местное, внутриболоочечное, ингаляционное, трансдермальное, ректальное введение и т.п. Техники введения, которые могут быть использованы со средствами и способами, описанными в настоящем изобретении, обнаружены, например, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Как правило, эффективное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, варьирует в зависимости от различных факторов, таких как представленное лекарственное средство или соединение, фармацевтический состав, путь введения, тип заболевания или нарушения, особенности субъекта или хозяина, которого лечили, и т. п., и при этом оно может быть установлено обычным способом специалистом настоящей области техники. Эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть легко установлено специалистом известными из настоящей области техники способами.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество, вводимое субъекту, которое приводит к целесообразным или требуемым результатам, включая клинические результаты, например ингибирует, подавляет или снижает симптомы состояния, которое лечили, у субъекта по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть представлено в стандартной лекарственной форме (например, от 1 мг до приблизительно 50 г в сутки, например, от 1 мг до приблизительно 5 г в сутки).

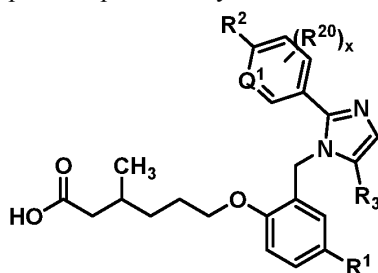
Отдельный способ введения и схема приема будут выбраны лечащим врачом, принимая во внимание данные случая (например, субъект, заболевание, предполагаемое течение заболевания, особый режим лечения и является ли лечение профилактическим). Лечение может включать в себя суточные, или несколько раз в сутки, или не каждый день (такие как еженедельно или ежемесячно и т.п.) дозы в течение от нескольких дней до месяцев или даже лет. Тем не менее, специалисту настоящей области техники будут сразу понятны соответствующие и/или эквивалентные дозы, исходя из дозировок принятых композиций для лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания с применением раскрытых PPAR агонистов для ориентации.

"Субъектом" является млекопитающее, предпочтительно человек, но также может быть и животное при необходимости ветеринарного лечения, например домашние животные (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т.п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.).

"Фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, которое способствует образованию и/или введению активного средства и/или абсорбции субъекту и может быть включен в композиции настоящего раскрытия без оказания значительного побочного токсикологического действия на субъект. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей включают в себя воду, NaCl, физиологические солевые растворы, лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие, наполнители, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатин, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирной кислоты, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красящие вещества и т.п. Такие препараты могут быть стерилизованными и, при необходимости, смешаны со вспомогательными средствами, такими как смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для оказания влияния на осмотическое давление, буферы, красящие и/или ароматические вещества и т.п., которые пагубным образом не реагируют с или не взаимодействуют с активностью представленных в настоящем изобретении соединений. Специалист настоящей области техники отметит, что другие фармацевтические носители и наполнители являются подходящими для применения с раскрытыми соединениями.

## Соединения по настоящему изобретению

В настоящем изобретении раскрыты варианты осуществления соединения общей формулы (I)



(I);

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси или -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;

Q<sup>1</sup> представляет собой N;

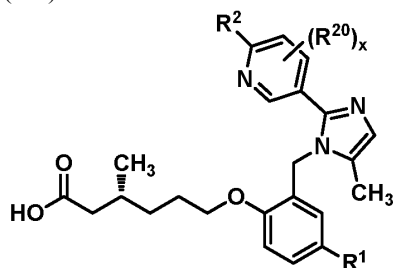
R<sup>2</sup> представляет собой галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом;

x представляет собой целое число со значением 1 или 2;

каждый R<sup>20</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -CN или -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой структуру формулы (Ibb)

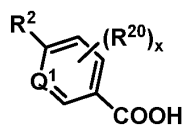


(Ibb);

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные таковы, как определено выше.

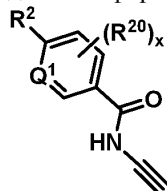
Способы получения соединений по настоящему изобретению

Раскрыты способы получения соединений формулы (I). В целом соединение формулы (I), где R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IV)



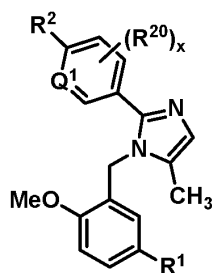
(IV)

с проп-2-ин-1-амином, с получением соединения формулы (V)



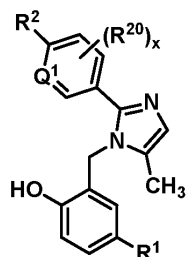
(V).

Далее осуществляли взаимодействие соединения формулы (V) с 2-метоксибензиламином с получением соединения формулы (VI)



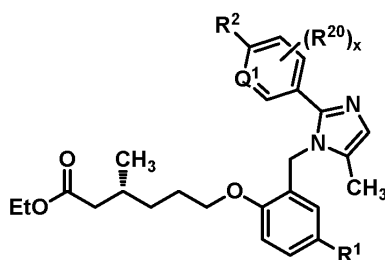
(VI).

Соединение формулы (IV) затем могут подвергать условиям деметилирования с получением соединения формулы (VII)



(VII).

Соединение формулы (VII) может реагировать с (R)-этил-6-бром-3-метилгексаноатом с получением соединения формулы (VIII)



(VIII).

Далее соединение формулы (VII) могут подвергать условиям гидролиза с получением соединения формулы (I).

Подробные протоколы синтеза для получения приводимых в качестве примеров соединений формулы (I) в примерах 2а-2и.

#### Способы лечения

Раскрываются способы лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта. Способы могут предусматривать введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений или композиций, представленных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является митохондриальное заболевание. Примеры митохондриальных заболеваний включают в себя без ограничения болезнь Альперса, CPEO - хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON), MELAS - митохондриальную миопатию, энцефаломиопатию, лактатацидоз и подобные инсульту эпизоды, MERRF - миоклоническую эпилепсию с рваными мышечными волокнами, NARP - нейрогенную мышечную слабость, атаксию, пигментный ретинит и синдром Пирсона.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является сосудистое заболевание (такое как сердечно-сосудистое заболевание или любое заболевание, при котором будет полезным усиление васкуляризации в тканях, демонстрирующих ухудшенный или недостаточный кровоток). Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является мышечное заболевание, такое как мышечная дистрофия. Примеры мышечной дистрофии включают в себя без ограничения мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, тазово-плечевую мышечную дистрофию, врожденную мышечную дистрофию, плече-лопаточно-лицевую мышечную дистрофию, миотоническую мышечную дистрофию, окулофарингеальную мышечную дистрофию, дистальную мышечную дистрофию и мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса.

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием или состоянием является демиелинизирующее заболевание, такое как рассеянный склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, энцефаломиелит, нейромиеелит зрительного нерва, адренолейкодистро-

фия или синдром Гийена-Барре.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является метаболическое заболевание. Примеры метаболических заболеваний включают в себя без ограничения ожирение, гипертриглицеридемию, гиперлипидемию, гипо-альфа-липопротеинемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X и сахарный диабет II типа.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является нарушение мышечной структуры. Примеры нарушений мышечной структуры включают в себя без ограничения миопатию Бетлема, болезнь центрального стержня, врожденную диспропорцию волокнистого типа, дистальную мышечную дистрофию (MD), MD Дюшенна и Беккера, MD Эмери-Дрейфуса, плечелопаточно-лицевую MD, миопатию гиалиновых телец, тазово-плечевую MD, мышечные нарушения, связанные с натриевыми каналами, миотоническую хондродистрофию, миотоническую дистрофию, миотубулярную миопатию, заболевание с образованием немалиновых телец, окулофарингеальную MD и недержание мочи при напряжении.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является нарушение нейрональной активации. Примеры нарушений нейрональной активации включают в себя без ограничения амиотрофический латеральный склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, синдром Гийена-Барре, синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз, миастению гравис, повреждение нерва, периферическую нейропатию, спинальную мышечную атрофию, поздний паралич локтевого нерва и токсическое нервно-мышечное нарушение.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является связанное с мышечным утомлением нарушение. Примеры связанных с мышечным утомлением нарушений включают в себя без ограничения синдром хронической усталости, сахарный диабет (I или II типа), болезнь накопления гликогена, фибромиалгию, атаксию Фридрейха, перемежающуюся хромоту, миопатию, обусловленную накоплением липидов, MELAS, мукополисахаридоз, болезнь Помпе и тиреотоксическую миопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является связанное с мышечной массой нарушение. Примеры связанных с мышечной массой нарушений включают в себя без ограничения кахексию, дегенерацию хряща, церебральный паралич, синдром сдавливания, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, мышечную атрофию (дисфункциональную), саркопению, стероидную миопатию и системную красную волчанку.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является связанное с бета-окислением заболевание. Примеры связанных с бета-окислением заболеваний включают в себя без ограничения системный дефицит транспортера карнитина, дефицит карнитинпальмитилтрансферазы (CPT) II, дефицит длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD или VLCAD), дефицит трифункционального фермента, дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD) и рибофлавин-чувствительные нарушения Р-окисления (RR-MADD).

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является сосудистое заболевание. Примеры сосудистых заболеваний включают в себя без ограничения недостаточность периферических сосудов, заболевание периферических сосудов, перемежающуюся хромоту, заболевание периферических сосудов (PVD), заболевание периферических артерий (PAD), окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD) и периферическую облитерирующую артериопатию.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является глазное сосудистое заболевание. Примеры глазных сосудистых заболеваний включают в себя без ограничения возрастную макулярную дегенерацию (AMD), болезнь Штаргардта, гипертензивную ретинопатию, диабетическую ретинопатию, ретинопатию, макулярную дегенерацию, кровоизлияние в сетчатку и глаукому.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является заболевание мышечного аппарата глаза. Примеры заболеваний мышечного аппарата глаза включают в себя без ограничения страбизм (косоглазие/блуждающий взгляд/дивергентный страбизм), прогрессивную внешнюю офтальмоплегию, изотропию, экзотропию, нарушение рефракции и аккомодации, гиперметропию, миопию, астигматизм, анизометропию, пресбиопию, нарушение аккомодации или внутреннюю офтальмоплегию.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является метаболическое заболевание. Примеры метаболических нарушений включают в себя без ограничения гиперлипидемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гипохолестеринемию за счет HDL, гиперхолестеринемию за счет LDL и/или холестеринемию не за счет HDL, гиперпротеинемию за счет VLDL, дислипопротеинемию, гипопропротеинемию аполипротеина A-I, атеросклероз, заболевание артериолосклероз, заболевание сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярное заболевание, заболевание периферического кровообращения, метаболический синдром, синдром X, ожирение, сахарный диабет (I или II типа), гипергликемию, инсулиновую резистентность, нарушенную толерантность к глюкозе, гиперинсулинизм, диабетические осложнения, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеа-



тогепатит (NASH), тромб, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративное заболевание, демиелинизирующее заболевание, рассеянный склероз, лейкодистрофию надпочечника, дерматит, псориаз, акне, старение кожи, трихоз, воспаление, артрит, астму, синдром повышенной чувствительности кишечника, язвенный колит, болезнь Крона и панкреатит.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является злокачественная опухоль. Примеры злокачественной опухоли включают в себя без ограничения злокачественные опухоли ободочной кишки, толстой кишки, кожи, молочной железы, предстательной железы, яичника и/или легкого.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является ишемическое поражение. Примеры ишемических поражений включают в себя без ограничения сердечную ишемию, такую как инфаркт миокарда; ишемию головного мозга (например, острый ишемический инсульт; хроническую ишемию головного мозга, такую как сосудистая деменция; и транзиторную ишемическую атаку (ТИА); ишемию кишечника, такую как ишемический колит; ишемию конечностей, такую как острая ишемия руки или ноги; подкожную ишемию, такую как цианоз или гангрена; и ишемическое повреждение органа, такое как ишемическое повреждение почки (IRI).

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR $\delta$  заболеванием является почечное заболевание. Примеры почечных заболеваний включают в себя без ограничения гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, острый нефрит, рецидивную гематурию, персистирующую гематурию, хронический нефрит, быстро прогрессирующий нефрит, острое поражение почек (также известное как острая почечная недостаточность), хроническую почечную недостаточность, диабетическую нефропатию или синдром Бартера. В PCT/US 2014/033088, включенной в настоящий документ посредством ссылки, показано, что генетическая и фармакологическая активация PPAR $\delta$  способствует мышечной регенерации на мышинной модели острого термического поражения. Следовательно, также представлено применение PPAR $\delta$  в качестве терапевтической цели для усиления регенеративной эффективности в отношении скелетной мускулатуры.

#### Фармацевтические композиции и их введение

##### Дополнительные терапевтические средства

Раскрываются фармацевтические композиции, которые включают в себя одно или несколько представленных в настоящем документе соединений (например, 1, 2, 3, 4 или 5 таких соединений) и, как правило, по меньшей мере одно дополнительное вещество, такое как вспомогательное средство, известное терапевтическое средство, отличное от средств в соответствии с настоящим раскрытием, и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрываемые агонисты PPAR могут быть использованы в комбинации с другими средствами, которые, как известно, обладают благоприятной активностью с раскрываемыми агонистами PPAR. Например, раскрываемые соединения могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими агонистами PPAR, такими как тиазолидиндион, в том числе розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон и их комбинации, или сульфонилмочевинное средство или его фармацевтически приемлемая соль, такие как толбутамид, толазамид, глипизид, карбутамид, глизоксепид, глизентид, глиборнурид, глибенкламид, гликвидон, глимепирид, гликлазид и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, или мураглитазар, фарглитазар, навелгитазар, нетоглитазон, ривоглитазон, K-111, GW-677954, (-)-галофенат, кислота, арахидоновая кислота, клофбрат, гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат, безафибрат, ловастатин, правастатин, симвастатин, мевастатин, флувастатин, индометацин, фенопрофен, ибупрофен и фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Согласно одному варианту осуществления раскрываемые соединения могут быть введены в комбинации с дексамфетамином, амфетамином, мазиндолом или фентермином, а также могут быть введены в комбинации с медицинскими препаратами, обладающими противовоспалительным эффектом.

Кроме того, при использовании для лечения метаболического состояния фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть введены в качестве комбинированной терапии с одним или несколькими фармакологически активными веществами, обладающими благоприятными эффектами в отношении метаболических расстройств или нарушений. Например, раскрываемые фармацевтические композиции могут быть введены в комбинации с агонистами RXR для лечения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, медицинскими препаратами, которые снижают содержание глюкозы в крови; противодиабетическими средствами, такими как инсулины и инсулиновые производные, в том числе лантус, апидра и другие инсулины быстрого действия, и модуляторами рецептора GLP-1; активными ингредиентами для лечения дислипидемий; противоатеросклеротическими медицинскими препаратами; средствами против ожирения; противовоспалительными активными ингредиентами; активными ингредиентами для лечения злокачественных опухолей; противотромботическими активными ингредиентами; активными ингредиентами для лечения высокого кровяного давления; активными ингредиентами для лечения сердечной недостаточности и их комбинациями.

##### Способы введения

Точное количество соединения, вводимого субъекту для обеспечения терапевтически эффективного количества, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания и/или состояния и от харак-

теристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами "терапевтически эффективное количество" любого дополнительного терапевтического средства (средств) будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки известны для одобренных терапевтических средств и могут быть подобраны специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния (состояний), подлежащего лечению, и количеством соединения в соответствии с настоящим изобретением, подлежащего использованию согласно, например, дозировкам, указанным в литературе и рекомендованным в Physician's Desk Reference (57th ed., 2003). Например, терапевтически эффективное количество может быть обеспечено в единичной дозированной форме (например, от 0,1 мг до приблизительно 50 г в сутки).

Раскрываемые агонисты PPAR $\delta$  могут быть введены субъекту путями, известными специалисту в данной области. Примеры путей введения включают в себя без ограничения парентеральное, например, внутривенное, внутрискожное, подкожное, пероральное, интраназальное (например, ингаляцией), чрескожное, местное, трансмукозальное и ректальное введение. Типичный способ перорального введения соединений в соответствии с настоящим изобретением показан в настоящем документе для соединения 2a, соединения 2d и соединения 2n (см. пример 6). Типичные способы внутривенного введения соединений в соответствии с настоящим изобретением описаны в предварительной заявке на выдачу патента США № 62/404390, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Введение терапевтических средств с помощью внутривенного состава хорошо известно в фармацевтической промышленности. Внутривенные составы содержат фармацевтически активное средство, растворенное в фармацевтически приемлемом растворителе или растворе, таком как стерильная вода, нормальные физиологические растворы, лактатный раствор Рингера или другие солевые растворы, такие как раствор Рингера.

Пероральный состав, как правило, готовят как прессованный препарат, например, в форме таблетки или пилюли. Таблетка может содержать, например, приблизительно 5-10% активного ингредиента (например, соли формулы (I), (II) или (III)), приблизительно 80% наполнителей, разрыхлителей, смазывающих средств, глидантов и связующих, а также 10% соединений, которые обеспечивают легкую распадаемость, дезагрегацию и растворение таблетки в желудке или кишечнике. Пилюли могут быть покрыты сахаром, лаком или воском для маскировки вкуса.

### Примеры

#### Пример 1a. Скрининг активности PPAR $\delta$ .

Клеточная культура и трансфекция. Клетки CV-1 выращивали в DMEM +10% очищенного активированным углем FCS. Клетки высевали в 384-луночные планшеты за сутки до трансфекции с получением конfluenceности 50-80% при трансфекции. Трансфицировали всего 0,8 г ДНК, содержащей 0,64 мкг pCMX-PPAR $\Delta$ LBD, 0,1 мкг pCMX.beta.Gal, 0,08 мкг репортера pGLMN2004 и 0,02 мкг pCMX пустого вектора, на лунку с использованием реагента для трансфекции FuGene в соответствии с инструкциями изготовителя (Roche). В клетках обеспечивали экспрессию белка в течение 48 ч после добавления соединения.

#### Плазмиды.

Человеческий PPAR $\delta$  использовали для ПЦР-амплификации PPAR $\delta$  LBD. Амплифицировали кДНК лиганд-связывающего домена (LBD) изоформы PPAR $\delta$  (от аминокислоты 128 PPAR $\delta$  до С-конца) и сливали с ДНК-связывающим доменом (DBD) фактора транскрипции дрожжей GAL4 путем субклонирования фрагментов в рамку в векторе pCMX GAL (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) с образованием плазмид pCMX-PPAR $\Delta$ LBD. Осуществление слияний подтверждали путем секвенирования. Люциферазный репортер pCMXMN2004 содержит множество копий элемента отклика ДНК GAL4 под минимальным эукариотическим промотором (Hollenberg and Evans, 1988). Создавали pCMXpGal.

#### Соединения.

Все соединения растворяли в DMSO и разбавляли 1:1000 при добавлении в клетки. Соединения тестировали в четырех повторностях при концентрациях, варьирующих от 0,001 до 100 мкМ. Клетки обрабатывали соединением в течение 24 ч с последующим люциферазным анализом. Каждое соединение тестировали по меньшей мере в двух отдельных экспериментах.

#### Люциферазный анализ.

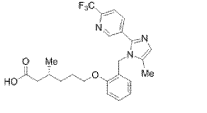
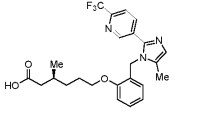
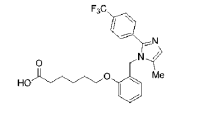
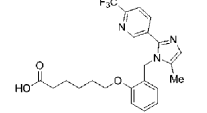
Среду, содержащую тестируемое соединение, отсасывали и вымывали с помощью PBS. Затем в каждую лунку добавляли 50 мкл PBS, содержащего 1 mM Mg<sup>++</sup> и Ca<sup>++</sup>. Люциферазный анализ выполняли с использованием набора LucLite в соответствии с инструкциями изготовителя (Packard Instruments). Испускание света количественно определяли путем подсчета на устройстве для считывания планшетов Perkin Elmer Envision. Для измерения 3-галактозидазной активности 25 мкл супернатанта из каждого лизата трансфекции переносили в новый 384-луночный микропланшет. Анализы с использованием бета-галактозидазы выполняли в планшетах с микролунками с использованием набора от Promega и считывали на устройстве для считывания планшетов Perkin Elmer Envision. Данные по бета-галактозидазе ис-

пользовали для нормализации (эффективность трансфекции, клеточный рост и т.д.) данных по люциферазе.

Статистические способы.

Активность соединения вычисляли как кратность индукции по сравнению с необработанным образцом. Для каждого соединения обеспечивали эффективность (максимальную активность) как относительную активность по сравнению с GW501516 - агонистом PPAR $\delta$ . EC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию, обеспечивающую 50% максимальной наблюдаемой активности. Значения EC<sub>50</sub> вычисляли с помощью нелинейной регрессии с использованием GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

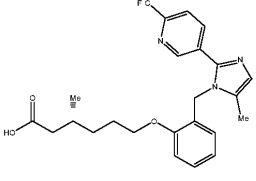
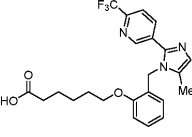
Таблица 1. Скрининг активности PPAR-дельта

Соединение	Структура	Молекулярная масса	EC50 трансаактивации PPAR-дельта (нМ)
Соединение 2n		461,49	4,40
Соединение 2t		461,49	227
Соединение сравнения 1		446,18	0,10
Соединение сравнения 2		447,18	3,80

Некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали агонистическую активность в отношении PPAR $\delta$  и селективность в отношении PPAR $\delta$ . Кроме того, некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали улучшенный клиренс по сравнению с соединениями сравнения. Также некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали низкое ингибирование hERG по сравнению с соединениями сравнения.

Пример 1b. Фармакокинетический (ПК) скрининг (I.V.).

В данном примере определяли ПК профиль при внутривенном введении некоторых агонистов PPAR $\delta$ , раскрываемых в настоящем документе, у самцов мышей CD1. Подобные способы могут быть использованы для анализа других соединений, представленных в настоящем документе. Все соединения вводили отдельно мышам CD1 при 1 мг/кг (i.v.), за исключением соединения сравнения для соединения 2с, которое вводили при 3 мг/кг (i.v.), как отмечено ниже.

№ прим	Структура	IV (доза 1 мг/кг)		Структура соединения сравнения	IV (доза 1 мг/кг)	
		Высокий или низкий CL	CL (мл/минута/кг)		Высокий или низкий CL	CL (мл/минута/кг)
2n		Низкий	62		Из-за низкой степени воздействия данные не могут быть получены	

\*доза 3 мг/кг i.v.

Значения высокого или низкого клиренса (CL) оценивали на основании указанного значения для печеночного кровотока у мышей (CL=85 мл/мин/кг). Значения CL из плазмы получали из фармакокинетических профилей при *i v* введении соединений мышам CD-1 после введения доз либо 1 мг/кг, либо 3 мг/кг. См. Boxenbaum H (1980) Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow and antipyrine intrinsic clearance in extrapolation of Benzodiazepines and phenytoin J. Pharmacokinet Biopharm 8 165-176, включенную в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют желаемые профили клиренса, улучшенное воздействие и/или улучшенные характеристики времени полужизни по сравнению с соответствующими им соединениями сравнения.

Пример 2. Синтез для получения соединений вариантов осуществления.

Аббревиатуры:

Me - метил;

Et - этил;

nPr - н-пропил;

iPr - изопропил;

cPr - циклопропил;

nBu - н-бутил;

iBu - изобутил;

tBu - трет-бутил;

Woc - трет-бутилоксикарбонил;

Ac - ацетил;

Ph - фенил;

Tf - трифторметансульфонил;

Ts - 4-метилфенилсульфонил;

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;

EDCI - 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид;

HOBT - 1-гидроксибензотриазол;

HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат;

HBTU - N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат;

NBS - N-бромсукцинимид DIPEA диизопропилэтиламин;

mCPBA - мета-хлорпероксибензойная кислота;

реагент Togni - 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензйодоксол;

DCM - дихлорметан;

DME - диметоксиэтан;

DMF - N,N-диметилформамид;

DMF.DMA - N,N-диметилформамида диметилацеталь;

DMSO - диметилсульфоксид;

TFA - трифторуксусная кислота;

THF - тетрагидрофуран;

MW - микроволновое облучение;

Водн. - водный;

M - концентрация, выраженная в моль/л;

К.т. - комнатная температура;

TLC - тонкослойная хроматография;

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;

MPLC - жидкостная хроматография среднего давления;

LCMS - жидкостная хроматография масс-спектрометрия;

ESI+ - ионизация электрораспылением (положительный режим);

ESI- - ионизация электрораспылением (отрицательный режим);

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) - пика в <sup>1</sup>H ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub>;

s - синглет (спектр);

d - дублет (спектр);

t - триплет(спектр);

q - квартет(спектр);

dd - двойной дублет (спектр);

br - широкая линия (спектр);

m - мультиплет (спектр).

Пример 2n. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2n).

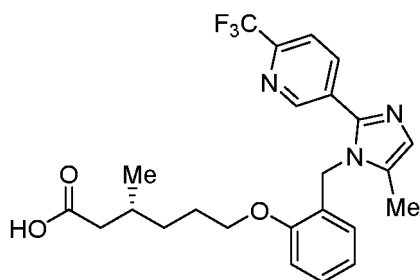
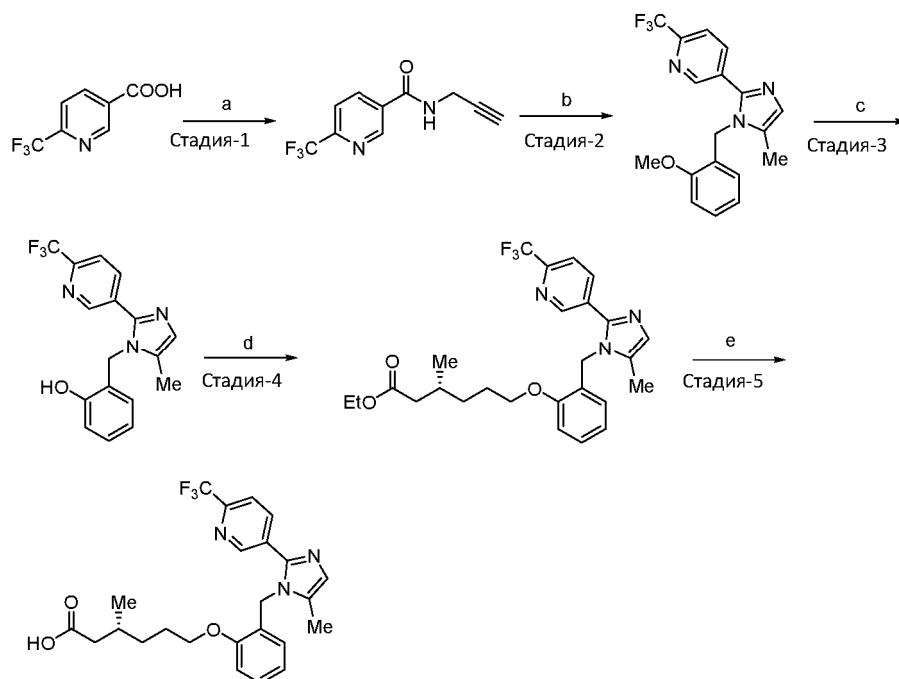
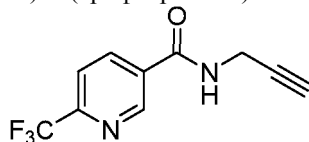


Схема:



Стадия 1. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида.

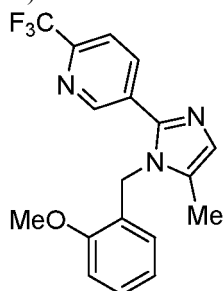


В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотиновой кислоты (3 г, 15,70 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (1,05 г, 18,84 ммоль) в DMF (50 мл) обрабатывали NATU (7,2 г, 18,84 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (3,1 мл, 23,55 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли холодной водой и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (2,6 г, 72,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (dd, J=8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 2.33 (t, J=2.4 Гц, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 5-(1-(2-метоксibenзил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.



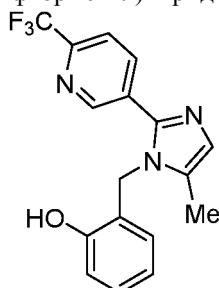
Указанное соединение синтезировали из N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (1,0 г, 4,38 ммоль) и 2-метоксифенилбензиламина (1,2 г, 8,77 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии 8 примера 2а.

Выход: 0,8 г (52,6%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.68 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.31 (t,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.56 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

LCMS (ESI+,  $m/z$ ): 348,3 (M+H) $^+$ .

Стадия 3. Синтез 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола.



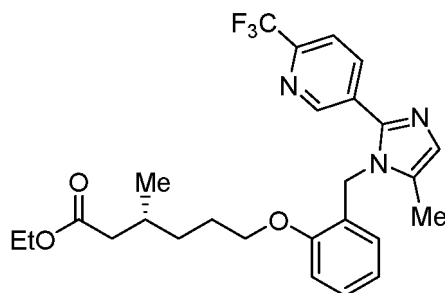
Указанное соединение синтезировали из 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (0,8 г, 2,31 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии 9 примера 2а.

Выход: 0,5 г (65,1%).

$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.12 (d,  $J=6.9$  Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 6.73 (t,  $J=7.2$  Гц, 1H), 6.37 (d,  $J=12$  Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

LCMS (ESI+,  $m/z$ ): 334,3 (M+H) $^+$ .

Стадия 4. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата.

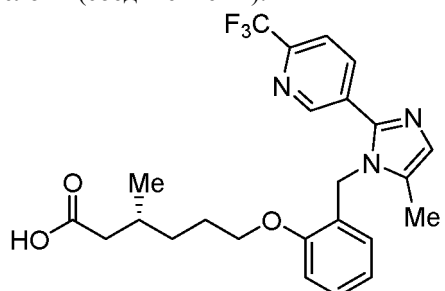


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,5 г, 1,50 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,710 г, 3,00 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии 1 примера 2с.

Выход: 0,45 г (61,3%).

LCMS (ESI+,  $m/z$ ): 491,0 (M+H) $^+$ .

Стадия 5. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2п).



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата (0,45 г, 0,92 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии 11 примера 2а.

Выход: 0,166 г (39,2%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.96 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.90 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.24 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.02 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 6.43 (d,  $J=12$  Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.0$  Гц, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.85(d, $J=6.4$  Гц, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -66.46 LCMS (ESI+,  $m/z$ ): 462,3 (M+H) $^+$ .

HPLC: 95,11% (210 нм).

Получение меглюминовой соли соединения 2п.

Использовали два отдельных способа для получения меглюминовой соли соединения 2п.

Способ 1.

Соединение 2п (102,7 мг) объединяли с меглюмином (43,7 мг) и 2 мл 2-пропанола в стеклянном сосуде объемом 4 мл. Сосуд закупоривали пробкой и содержимое подвергали обработке ультразвуком при 25°C в течение 20 мин с последующим перемешиванием при 50°C в течение 60 мин. Сосуд затем перенесли на новую пластину для смешивания и взвесь в сосуде перемешивали при 25°C.

Способ 2.

Соединение 2п (102,2 мг) объединяли с меглюмином (43,2 мг) и 2 мл ацетонитрила в стеклянном сосуде объемом 4 мл. Сосуд закупоривали пробкой и содержимое подвергали обработке ультразвуком при 25°C в течение 20 мин с последующим перемешиванием при 50°C в течение 60 мин. Сосуд затем перенесли на новую пластину для смешивания и взвесь в сосуде перемешивали при 25°C.

Как для способа 1, так и для способа 2 через 2 суток перемешивания при 25°C оба образца центрифугировали, супернатанты удаляли, а твердые вещества сушили на воздухе.

Получение гидрата меглюминовой соли соединения 2п.

В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор ((R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (20 г, 43,33 ммоль) в THF (100 мл) и воде (100 мл) обрабатывали меглюмином (8,45 г, 43,33 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении (3h) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (28,5 г, 98,95%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J= 8.0 Гц 1H), 7.26 (t, J= 8.4 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, J= 8 Гц, 1H), 6.85 (t, J= 7.6 Гц, 1H), 6.50 (d, J= 7.6 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J= 6.0 Гц, 3H)

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -69.39.

Элементный анализ расчит. для C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> H<sub>2</sub>O: C, 55,18, H, 6,72, N, 8,30; обнаруж.: C, 54,95, H, 6,89, N, 8,07.

Содержание влаги (Карл Фишер) 2,33%.

Пример 2t.

Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2t).

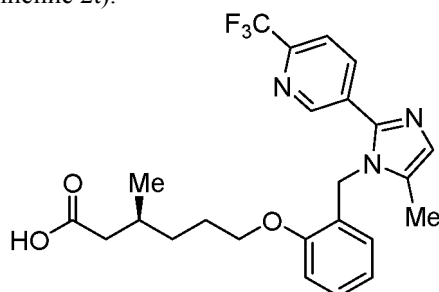
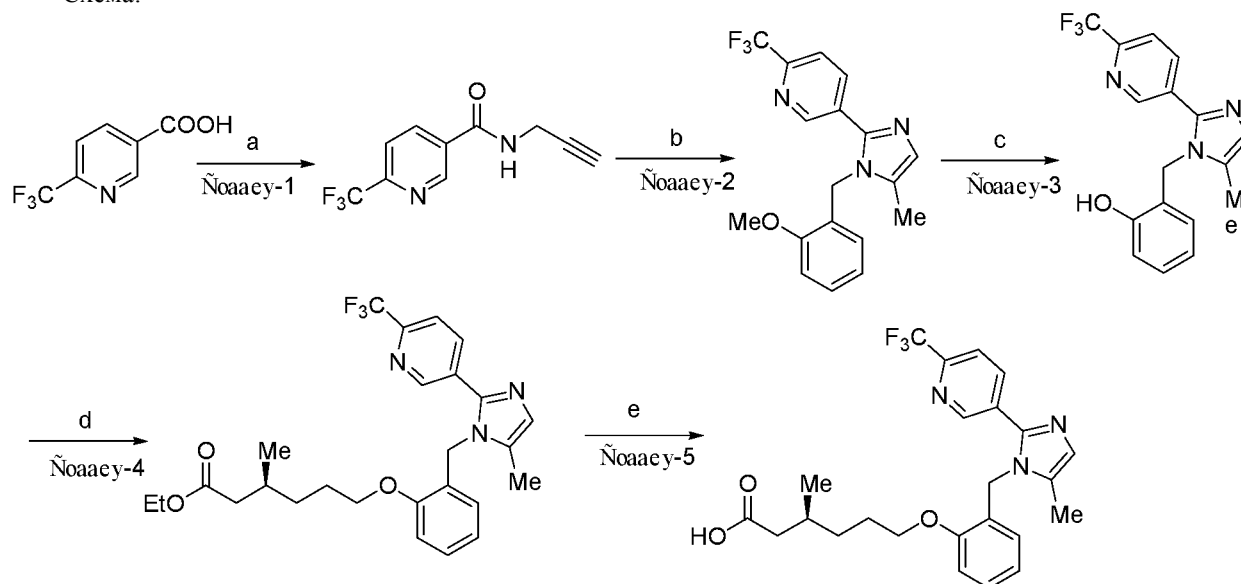
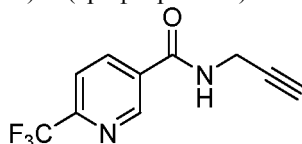


Схема:



Стадия-1. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида.



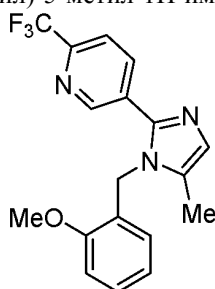
В круглодонной колбе объемом 3 л перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотиновой кислоты (150 г, 785,34 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (51,83 г, 942,40 ммоль) в DMF (1,5 л) обрабатывали НАТУ (447 г, 1177,50 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (120 г, 1177,5 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой, а полученный осадок фильтровали, промывали водой и 50% этилацетатом в гексане. Твердое соединение сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (137 г, 76,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (t, J= 5.6 Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 8.05 (d, J= 7.6 Гц, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.20 (t, J= 0.4 Гц, 1H).

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -66.70.

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 5-(1-(2-метоксibenзил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

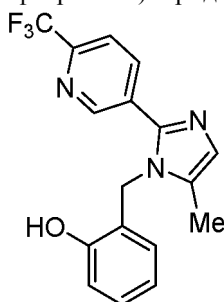


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 500 мл раствор N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (50 г, 219,29 ммоль) и 2-метоксибензиламина (39,0 г, 285,08 ммоль) в толуоле (300 мл) обрабатывали Zn(OTf)<sub>2</sub> (23,8 г, 65,78 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический экстракт промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали промыванием диэтиловым эфиром с получением указанного соединения (46 г, 60,65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.94 (d, J= 7.6 Гц, 1H), 7.29 (t, J= 9.2 Гц, 1H), 7.05 (d, J= 7.6 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (t, J= 8.4 Гц, 1H), 6.42 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -66.43.

Стадия 3. Синтез 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола.



В круглодонной колбе объемом 1000 мл раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (80 г, 230,54 ммоль) в дихлорметане (800 мл) по каплям обрабатывали VBr<sub>3</sub> (80 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали водным NaHCO<sub>3</sub>. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали n-гексаном (500 мл×3) и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (65,0 г, 84,66%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 7.93 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.11 (t, J= 8.0 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 6.72 (d, J= 8.8 Гц, 1H), 6.36 (d, J= 7.6 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

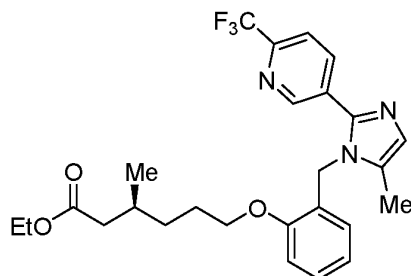
<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -66.44.

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 (M+H)<sup>+</sup>.



HPLC: 99,23% (210 нм).

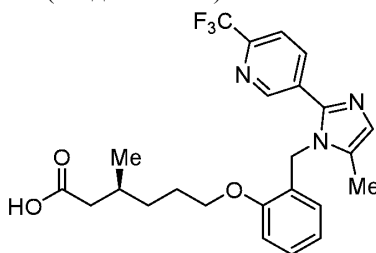
Стадия 4. Синтез этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата.



В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (1,0 г, 3,0 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали  $K_2CO_3$  (1,13 г, 4,5 ммоль) и этил(S)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноатом (1,24 г, 9,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь охлаждали до к.т.; твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли холодной водой (50 мл), перед этим экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,7 г, неочищенное).

LCMS (ESI+, m/z): 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия-5. Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2t).



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,4 г, 0,81 ммоль) в THF (40 мл) и воде (10 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (60 мг, 2,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1 н HCl и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое соединение промывали 50% диэтиловым эфиром-пентаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (200 мг, 53,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.91 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.26 (t, J= 7.6 Гц, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 6.86 (t, J= 7.6 Гц, 1H), 6.43 (d, J= 6.8 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (t, J= 6.4 Гц, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.86(d,J=6.8 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -66.77.

LCMS (ESI+, m/z): 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC: 97,23% (210 нм).

Пример 2u.

Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d<sub>3</sub>)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2u).

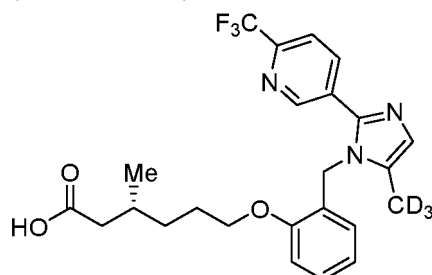
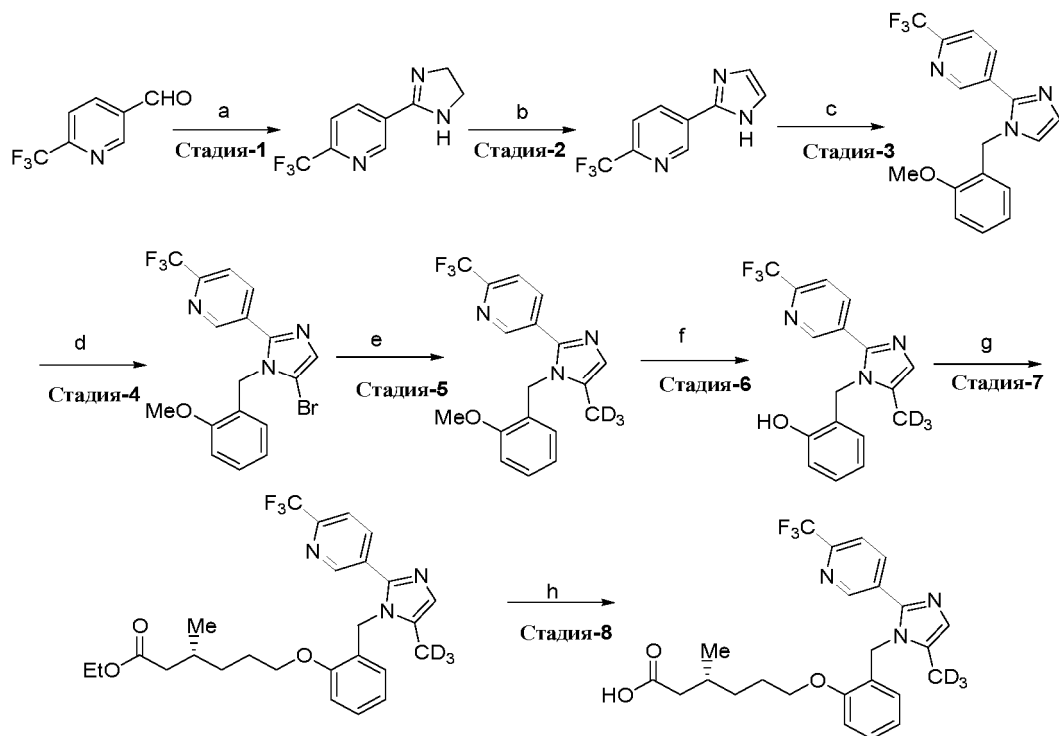
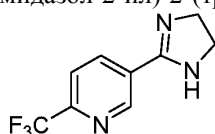


Схема:



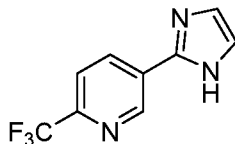
Стадия 1. Синтез 5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.



В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотинальдегида (15,0 г, 85,71 ммоль) и этан-1,2-диамина (5,14 г, 85,71 ммоль) в <sup>1</sup>ВuOH (150 мл) перемешивали в течение 45 мин при к.т. в атмосфере азота. Добавляли йод (25,8 г, 102,85 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,48 г, 257,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный органический экстракт промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки (13,1 г, 71,1%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, J= 8.1 Гц, 1H), 7.74 (d, J= 8.1 Гц, 1H), 4.10-3.50 (bs, 4H) (примечание: NH протон не наблюдали при ЯМР) <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ - 68.07 LCMS (ESI+, m/z): 216,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

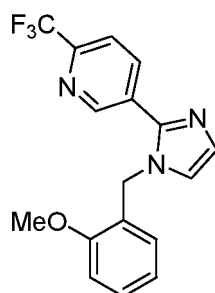


В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (6,0 г, 27,9 ммоль) в DMSO (50 мл) обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,62 г, 33,4 ммоль) и (диацетоксид)бензолом (10,78 г, 33,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой, а полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество промывали водой и n-гексаном и сушили при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (4,0 г, 67,7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.0 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.51 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.99 (d, J= 8.1 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 214,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.



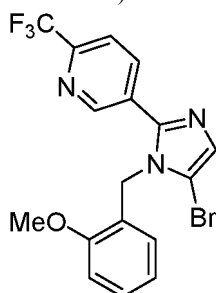
В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (3 г, 14,0 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали NaH (60% дисперсия в масле, 1,12 г, 28,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли 2-метоксибензилбромид (3,68 г, 18,3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенный органический экстракт промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали н-гексаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (3,5 г, 76,1%)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, 7 = 8.4 Гц, 1H), 7.98 (d, 7 = 8.1 Гц 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, 7 = 8.1 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, 7 = 8.1 Гц, 1H), 6.88 (t, 7 = 7.2 Гц, 1H), 6.81 (d, 7 = 7.5 Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ - 66.43.

LCMS (ESI+, m/z): 334,2 (M+H)+.

Стадия 4. Синтез 5-(5-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.



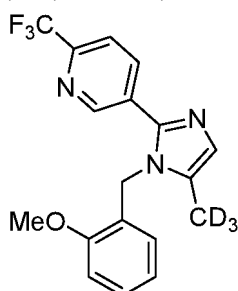
В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (3 г, 9,00 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали NBS (1,6 г, 9,00 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл ×2). Объединенный органический экстракт промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 5% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (0,9 г, 24,3%) и смеси (2 г) 5-(4-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина и 5-(4,5-дибром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (d, 7 = 8.4 Гц, 1H), 7.98 (d, 7 = 8.4 Гц 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, 7 = 8.0 Гц, 1H), 7.02 (d, 7 = 8.0 Гц, 1H), 6.87 (t, 7 = 7.2 Гц, 1H), 6.47 (d, 7 = 6.0 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ - 66.55.

LCMS (ESI+, m/z): 412,2, 414,2 (M+H)+.

Стадия 5. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-5-(метил-с<sub>13</sub>)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

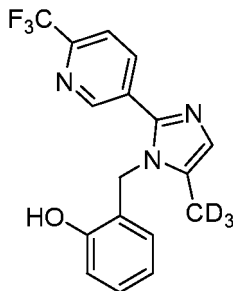


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 100 мл раствор ZnCl<sub>2</sub> (0,5 М в THF,

20,0 мл, 40,0 ммоль) по каплям обрабатывали  $\text{CD}_3\text{MgI}$  (1М в диэтиловом эфире, 12 мл, 12,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и обрабатывали 5-(5-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридином (200 мг, 0,486 ммоль) и  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (26 мг, 0,0486 ммоль) при той же температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 2). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 50%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного соединения (50 мг) с примесью побочного продукта с отщепленным бромом, 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (как отмечено ЯМР (~ 1:1)).

LCMS ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 351,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

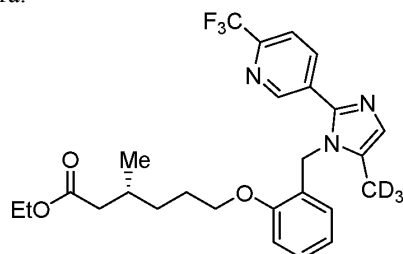
Стадия 6. Синтез 2-((5-(метил- $\text{d}_3$ )-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола.



В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-5-(метил- $\text{d}_3$ )-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (200 мг, 0,571 ммоль) в  $\text{DCM}$  (5 мл) по каплям обрабатывали чистым  $\text{BBr}_3$  (0,2 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали ( $\text{pH} \sim 9$ ) водным  $\text{NaHCO}_3$  и полученное твердое вещество фильтровали и промывали *n*-гексаном (3 $\times$ 5 мл). Твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (180 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 337,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

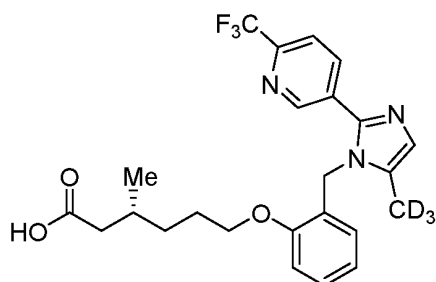
Стадия 7. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил- $\text{d}_3$ )-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата.



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 2-((5-(метил- $\text{d}_3$ )-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (180 мг, 0,365 ммоль) в  $\text{DMF}$  (5 мл) обрабатывали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (151 мг, 1,09 ммоль) и этил(R)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноатом (138 мг, 0,548 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 20 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением указанного соединения (258 мг) с примесью побочного продукта, этил(R)-3-метил-6-(2-((2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата.

LCMS ( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 493,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия 8. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил- $\text{d}_3$ )-2-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2n).



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d<sub>3</sub>)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (250 мг, 0,508 ммоль) в THF (5 мл), EtOH (1 мл) и воде (5 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (213 мг, 5,08 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1 н HCl и полученное твердое вещество фильтровали. Твердый полученный остаток дополнительно очищали методом препаративной HPLC [Kinetex C18, (21,2 мм × 150 мм) 5,0 мкм; поток: 15,0 мл/мин; подвижная фаза: A= 0,1% TFA, B= MeCN, T/%B = 0/25, 2/35, 8/65]. Фракции HPLC концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли водой перед экстрагированием при помощи этилацетата (2×15 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (30,5 мг, 12,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 7.92 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.26 (t, J= 7.2 Гц, 1H), 7.04 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (t, J= 7.6 Гц, 1H), 6.46 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (t, J= 6.0 Гц, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.86(d,J=6.8 Гц, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -66.45.

<sup>2</sup>D ЯМР (600 МГц, CH<sub>3</sub>OH): δ 2.10 (s, 3D).

LCMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC: 95,27% (210 нм).

Пример 6. Модуляция PPAR5 после ишемической реперфузии уменьшает поражение почки.

Животные, хирургическое вмешательство и введение дозы.

В данных экспериментах использовали самцов крыс Sprague-Dawley массой приблизительно 280-300 г с доступом ad libitum к стандартному корму и воде. Крыс анестезировали изофлураном и помещали вентрально на нагретую хирургическую платформу с контролируемой температурой. На дорсальной поверхности осуществляли разрез кожи, открывая обе почки через боковые разрезы. Сосудистые зажимы помещали на обе почечные ножки, и окклюзия длилась 45 мин. Через 45 мин зажимы удаляли, почки проверяли на предмет успешной реперфузии и участки хирургического вмешательства зашивали. Группу имитации подвергали подобным хирургическим процедурам, за исключением того, что не применяли окклюдирующие зажимы. Выполняли четыре независимых исследования с тестированием каждого соединения. Соединения составляли в виде ежесуточно приготавливаемой в свежем виде суспензии в 0,25% карбоксиметилцеллюлозе натрия, 0,25% Tween-80 в очищенной воде. Соединения вводили перорально дозой 30 мг/кг через 4 ч после того, как животные просыпались после хирургического вмешательства и имитированного хирургического вмешательства, а контрольным животным с IRI подобным образом вводили дозу среды-носителя.

Сбор крови и измерение креатинина в плазме.

Через 24 ч после реперфузии кровь собирали в пробирки K2 EDTA путем кровопускания из ретро-орбитального синуса у всех групп при легкой изофлурановой анестезии. Плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 rpm в течение 10 мин при 4°C. Креатинин плазмы анализировали с использованием полностью автоматизированного клинического биоанализатора химического состава (Siemens Dimension® Xpand® Plus Integrated Chemistry System).

Анализ данных и статистический анализ.

Использовали GraphPad Prism Software, версия 6.05, для построения графика и статистического тестирования. Креатинин тестировали на предмет нормального распределения во всех группах с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения и критерия нормального распределения Шапиро-Уилка. Нормально распределенные данные подвергали непарному двустороннему t-критерию. Ненормально распределенные данные подвергали тесту Манна-Уитни (непараметрическому). Статистическую значимость определяли по p<0,05 IRI-среда-носитель по сравнению с обработанными соединениями группами.

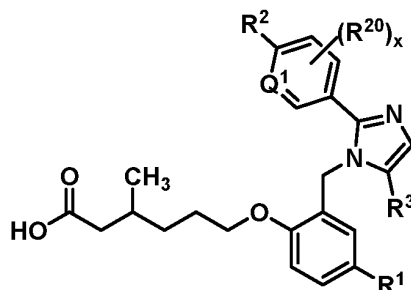
Результаты.

Агонисты PPARδ, введенные через 4 ч после ишемии, уменьшают поражение почки. Соединение 2п (фиг. С) уменьшает содержание креатинина в плазме при введении перорально. На графике показаны

содержания креатинина в плазме в мг/дл у крыс через 24 ч после поражения почки со снижением содержания креатинина в плазме при введении перорально. Столбики слева направо представляют содержания креатинина в плазме у крыс с имитацией хирургического вмешательства, которым вводили дозу 30 трк среды-носителя, у крыс с острым поражением почек, которым вводили дозу 30 трк среды-носителя, и у крыс с острым поражением почек, которым вводили дозу 30 трк соединения 2n (фиг. С).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (I)



(I);

или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой водород, галоген,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-C_1-C_4$ -галогеналкил,  $-CN$ ,  $-C_1-C_4$ -алкокси,  $-C_1-C_4$ -галогеналкокси или  $-C_3-C_6$ -циклоалкил;

$Q^1$  представляет собой N;

$R^2$  представляет собой галоген,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-C_1-C_4$ -галогеналкил,  $-C_1-C_4$ -галогеналкокси,  $-S(C_1-C_4$ -алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен  $-C_1-C_4$ -алкилом;

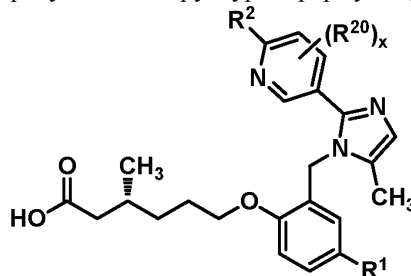
$x$  представляет собой целое число со значением 1 или 2;

каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-CN$  или  $-C_1-C_4$ -алкокси;

$R^3$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CD_3$ .

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $-CH_3$ .

3. Соединение по п.2, характеризующееся структурой формулы (Ibb)



(Ibb);

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой галоген,  $-CH_3$ ,  $-C_1$ -галогеналкил,  $-C_1$ -галогеналкокси,  $-SCH_3$  или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен  $-CH_3$ .

5. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород или галоген.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{20}$  независимо представляет собой водород или галоген.

7. Соединение по любому из пп.4-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой хлор, незамещенный фуранил,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$  или  $-SCH_3$ .

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $-CF_3$  или  $-OCF_3$ .

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $-CF_3$ .

10. Соединение по любому из пп.5-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород или фтор.

11. Соединение по любому из пп.6-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{20}$  представляет собой водород или фтор.

12. (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.

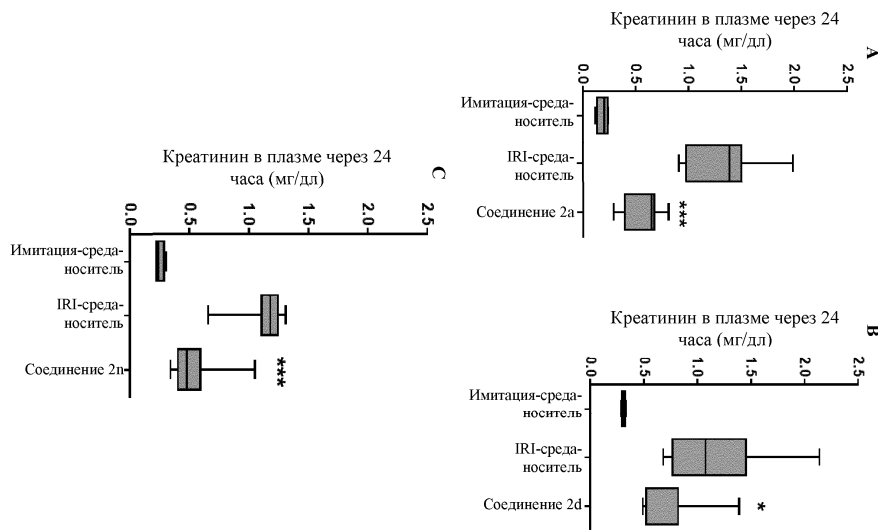
13. Фармацевтическая композиция для лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Способ лечения связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.13.

15. Способ по п.14, где связанное с PPAR $\delta$  заболевание или состояние является почечным заболеванием, которое представляет собой острое поражение почек.

16. Применение соединения по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.13 в лечении связанного с PPAR $\delta$  заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.

17. Применение по п.16, где связанное с PPAR $\delta$  заболевание или состояние является почечным заболеванием, которое представляет собой острое поражение почек.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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