

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040124**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2022.04.22**

**(21)** Номер заявки  
**201390421**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2011.09.21**

**(51)** Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)

---

**(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА GPR119 И ЛЕЧЕНИЕ СВЯЗАННЫХ С НИМ НАРУШЕНИЙ**

---

**(31)** 61/385,410; 61/478,262

**(32)** 2010.09.22; 2011.04.22

**(33)** US

**(43)** 2013.09.30

**(86)** PCT/US2011/052478

**(87)** WO 2012/040279 2012.03.29

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

**(72)** Изобретатель:  
**Джонс Роберт М., Леманн Юэрг, Чэнь Вэйчао, Эдвардс Джеффри, Маркес Глен, Морган Майкл Е., Садекве Абу Дж. М., Ким Сун Хи (US)**

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

**(56)** US-A1-2009036434  
WO-A1-2004065380  
WO-A1-2010075273

---

**(57)** Изобретение относится к агонистам рецептора GPR119: 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамиду; 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамиду и 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамиду и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам, которые могут быть пригодны в качестве единичного фармацевтического агента или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, такими как ингибитор ДПП-IV, бигуанид, ингибитор альфа-глюкозидазы, аналог инсулина, сульфонилмочевина, ингибитор SGLT2, меглитинид, тиазолидиндион или противодиабетический пептидный аналог, при лечении, например, нарушения, выбранного из связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; сахарного диабета 2-го типа; ожирения и связанных с ним осложнений.

---

**040124**  
**B1**

**040124**  
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к агонистам рецептора GPR119:

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамиду;

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамиду и

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамиду

и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам, которые могут быть пригодны в качестве единичного фармацевтического агента или в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, такими как ингибитор ДПП-IV, бигуанид, ингибитор альфа-глюкозидазы, аналог инсулина, сульфонилмочевина, ингибитор SGLT2, меглитинид, тиазолидиндион или противодиабетический пептидный аналог, при лечении, например нарушения, выбранного из связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; сахарного диабета 2-го типа; ожирения и связанных с ним осложнений.

### Уровень техники

#### А. Сахарный диабет.

Сахарный диабет представляет собой серьезное заболевание, от которого страдают более 100 миллионов человек по всему миру. В Соединенных Штатах находятся более чем 12 миллионов больных сахарным диабетом, причем 600000 новых случаев диагностируется каждый год.

Сахарный диабет представляет собой диагностический термин для группы нарушений, характеризующихся неправильным гомеостазом глюкозы, приводя к повышенному уровню сахара в крови. Существует много типов сахарного диабета, но два наиболее распространенные представляют собой 1-й тип (также известный как инсулинозависимый сахарный диабет или ИЗСД) и 2-й тип (также известный как инсулинонезависимый сахарный диабет или ИНСД).

Этиология различных типов сахарного диабета не является одинаковой, однако каждый страдающий от диабета имеет две общие черты: перевыработку глюкозы в печени и небольшую или отсутствие способности глюкозы перемещаться из крови в клетки, где она становится основным топливом тела.

Люди, которые не страдают сахарным диабетом, полагаются на инсулин, гормон, вырабатываемый в поджелудочной железе для перемещения глюкозы из крови в клетки тела. С другой стороны, люди, которые страдают сахарным диабетом или у которых не вырабатывается инсулин или не может эффективно использоваться тот, который у них вырабатывается; поэтому у них глюкоза не может перемещаться в их клетки. Глюкоза накапливается в крови, создавая состояние, которое называется гипергликемией, и с течением времени может привести к серьезным проблемам со здоровьем.

Сахарный диабет представляет собой синдром со взаимосвязанными метаболическими, сосудистыми и невропатическими компонентами. Метаболический синдром, обычно характеризующийся гипергликемией, включает в себя изменения в обмене углеводов, жиров и белков, вызванные отсутствующей или заметно сниженной секрецией инсулина и/или неэффективным действием инсулина. Сосудистый синдром заключается в нарушениях в кровеносных сосудах, что приводит к сердечно-сосудистым, сетчаточным и почечным осложнениям. Нарушения в работе периферической и вегетативной нервной системы также являются частью синдрома сахарного диабета.

От приблизительно 5 до 10% людей, которые страдают сахарным диабетом, имеют ИЗСД. У этих людей не вырабатывается инсулин, и, следовательно, инсулин должен вводиться для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. ИЗСД характеризуется низкими или неопределяемыми уровнями выработки эндогенного инсулина, вызванной разрушением инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы, характеристикой, которая наиболее легко отличает ИЗСД от ИНСД. ИЗСД, однажды названный юношеским диабетом, одинаково поражает молодых и пожилых людей.

Примерно от 90 до 95% людей с сахарным диабетом имеют ИНСД (2-го типа). У объектов с ИНСД вырабатывается инсулин, но клетки их тел являются инсулинрезистентными: клетки не реагируют должным образом на гормон, поэтому глюкоза накапливается в их крови. ИНСД характеризуется относительным несоответствием между выработкой эндогенного инсулина и потребностью в инсулине, что приводит к повышенным уровням глюкозы в крови. В отличие от ИЗСД при ИНСД всегда происходит выработка некоторого количества эндогенного инсулина, многие пациенты с ИНСД имеют нормальные или даже повышенные уровни инсулина в крови, в то время как другие пациенты с ИНСД имеют недостаточную выработку инсулина (Rotwein, R. et al., N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). Большинство людей с диагнозом ИНСД находятся в возрасте 30 лет или старше, и половина всех новых случаев представляет собой возраст 55 лет и старше. Сравнивая белых и азиатов, ИНСД более распространен среди коренных американцев, афроамериканцев, латиноамериканцев и выходцев из Латинской Америки. Кроме того, начало может быть постепенно развивающимся или даже клинически бессимптомным, что усложняет определение диагноза.

Первоначальное патогенное изменение при ИНСД остается неясным. Многие полагали, что первоначальная резистентность к инсулину в периферических тканях является начальным фактором. Генетические эпидемиологические исследования поддержали эту точку зрения. Подобным образом, нарушения секреции инсулина свидетельствовали о первоначальном нарушении при ИНСД. Вполне вероятно, что оба эти явления играют важную роль в процессе заболевания (Rimoin, D.L., et al., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3<sup>rd</sup> Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Многие люди с ИНСД имеют малоподвижный образ жизни и страдают от ожирения: они весят приблизительно на 20% больше, чем рекомендуемый вес для их роста и телосложения. Кроме того, ожирение характеризуется гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину, характерной чертой совместно с ИНСД, гипертонией и атеросклерозом.

У пациентов с сахарным диабетом продолжительность жизни сокращается на 30%. После 45 лет у людей с сахарным диабетом приблизительно в три раза чаще, чем у людей без сахарного диабета, появляется существенное заболевание сердца и вплоть до пяти раз повышается риск инсульта. Эти результаты подчеркивают взаимосвязь между факторами риска для ИНСД и ишемической болезнью сердца и потенциальную ценность комплексного подхода для профилактики этих состояний (Perry, I.J., et al., BMJ, 310, 560-564 (1995)).

Сахарный диабет также был непосредственно связан с развитием заболевания почек, заболеваний глаз и проблем нервной системы. Заболевание почек, также называемое нефропатия, происходит при повреждении "механизма фильтрации" почки, и белок попадает в мочу в избыточных количествах, и в конечном итоге почки отказываются. Сахарный диабет также является основной причиной повреждения сетчатки в задней части глаза и увеличивает риск развития катаракты и глаукомы. Наконец, сахарный диабет связан с повреждением нервов, особенно в ногах и ступнях, которое затрагивает способность чувствовать боль и приводит к серьезным инфекциям. Взятые в совокупности осложнения сахарного диабета являются одной из основных причин смерти нации.

#### В. Ожирение.

Ожирение и сахарный диабет представляют собой одни из наиболее распространенных проблем со здоровьем человека в промышленно развитых обществах. В промышленно развитых странах треть населения имеет по меньшей мере 20% избыточного веса. В Соединенных Штатах процент людей, страдающих ожирением, увеличился с 25% в конце 1970-х годов до 33% в начале 1990-х годов. Ожирение является одним из наиболее важных факторов риска развития ИНСД. Определения ожирения отличаются, но в целом объект, имеющий вес по меньшей мере на 20% больше, чем рекомендованный вес для его/ее роста и телосложения, считается имеющим ожирение. Риск развития ИНСД увеличивается в три раза у объектов с 30% избыточного веса, и три четверти с ИНСД имеют избыточный вес.

Ожирение, которое является результатом дисбаланса между потреблением калорий и расходом энергии, тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом у экспериментальных животных и человека. Однако молекулярные механизмы, которые связаны с синдромами ожирение-сахарный диабет, остаются неясными. В течение раннего развития ожирения увеличенная секреция инсулина уравнивает резистентность к инсулину и защищает пациентов от гипергликемии (Le Stunff, et al., Diabetes, 43, 696-702 (1989)). Однако после нескольких десятилетий функция  $\beta$ -клеток ухудшается и развивается инсулинозависимый сахарный диабет приблизительно у 20% населения, страдающего ожирением (Pederson, P. Diab. Metab. Rev. 5, 505-509 (1989) и Brancati, F.L., et al., Arch. Intern. Med. 159, 957-963 (1999)). Учитывая высокую распространенность в современном обществе, ожирение, таким образом, становится основным фактором риска развития ИНСД (Hill, J.O., et al., Science, 280, 1371-1374 (1998)). Однако факторы, которые предрасполагают часть пациентов к изменению секреции инсулина в ответ на накопление жира, остаются неизвестными.

Классифицируется ли кто-то как имеющий избыточный вес или ожирение, можно определить рядом различных способов, таких как исходя из их индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается с помощью деления массы тела (кг) на рост в квадрате ( $m^2$ ). Таким образом, единицы ИМТ представляют собой  $kg/m^2$  и можно рассчитать диапазон ИМТ, связанный с минимальной смертностью в каждом десятилетии жизни. Избыточная масса тела определяется как ИМТ в диапазоне 25-30  $kg/m^2$  и ожирение как ИМТ более 30  $kg/m^2$  (см. таблицу ниже). Существуют проблемы с этим определением, например, оно не учитывает пропорцию массы тела, которая представляет собой мышцы по отношению к жиру (жировой ткани). Для объяснения этого, альтернативно, ожирение может быть определено на основании содержания жира в организме: более чем на 25 и 30% у мужчин и женщин соответственно.

Классификация веса с помощью индекса массы тела

ИМТ	КЛАССИФИКАЦИЯ
<18,5	Недостаточный вес
18,5–24,9	Нормальный
25,0–29,9	Избыточный вес
30,0–34,9	Ожирение (Класс I)
35,0–39,9	Ожирение (Класс II)
>40	Чрезмерное ожирение (Класс III)

По мере увеличения ИМТ существует повышенный риск смерти от различных причин, которые не зависят от других факторов риска. Наиболее распространенные заболевания, связанные с ожирением, представляют собой сердечно-сосудистое заболевание (в частности, гипертонию), сахарный диабет (ожирение усугубляет развитие сахарного диабета), заболевание желчного пузыря (в частности, рак) и заболевания репродуктивной системы. Исследование показало, что даже незначительное снижение массы тела может соответствовать значительному снижению риска развития ишемической болезни сердца.

Ожирение также значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарная недостаточность, атероматозное заболевание и сердечная недостаточность представляют собой основные сердечно-сосудистые осложнения, вызванные ожирением. Полагают, что, если все население имело бы идеальный вес, риск коронарной недостаточности уменьшился бы на 25%, а риск сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения на 35%. Уровень заболеваемости ишемической болезнью сердца увеличивается в два раза у субъектов возраста менее 50 лет, которые имеют 30% избыточного веса.

#### С. Атеросклероз.

Атеросклероз представляет собой сложное заболевание, которое характеризуется воспалением, накоплением липидов, гибелью клеток и фиброзом. Атеросклероз характеризуется отложением холестерина и инфильтрацией моноцитов в субэндотелиальное пространство, что приводит к образованию кантомных (пенистых) клеток. Тромбоз после атеросклероза приводит к инфаркту миокарда и инсульту. Атеросклероз является основной причиной смертности во многих странах, включая Соединенные Штаты. (См., например, Ruggeri, *Nat. Med.* (2002), 8:1227-1234; Arehart et al., *Circ Res, Circ. Res.* (2008), 102:986-993).

#### Д. Остеопороз.

Остеопороз представляет собой инвалидирующее заболевание, которое характеризуется потерей костной массы и микроархитектурным разрушением скелетной структуры, приводя к нарушенной прочности кости, которая предрасполагает пациента к повышенному риску остеопоротических переломов. Остеопороз затрагивает более 75 миллионов человек в Европе, Японии и Соединенных Штатах и вызывает более 2,3 миллионов переломов в Европе и Соединенных Штатах отдельно. В Соединенных Штатах остеопороз затрагивает по меньшей мере 25% всех белых женщин в постменопаузальном периоде, и доля возрастает до 70% у женщин старше 80 лет. Каждая третья женщина старше 50 лет будет иметь остеопоротический перелом, что вызывает значительную социальную и финансовую нагрузку на общество. Заболевание не ограничивается женщинами; пожилые мужчины также могут быть затронуты. К 2050 году во всем мире заболеваемость переломом шейки бедра по прогнозам увеличится на 310% у мужчин и 240% у женщин. Объединенный пожизненный риск перелома бедра, предплечья и позвоночника, присутствующий клинически, составляет приблизительно 40%, что эквивалентно риску сердечно-сосудистых заболеваний. Остеопоротические переломы, следовательно, становятся причиной значительной смертности, заболеваемости и экономических затрат. Со старением населения количество остеопоротических переломов и затраты на них будут по меньшей мере удваиваться в следующие 50 лет, пока не будут разработаны эффективные профилактические стратегии (См., например, Atik et al., *Clin. Orthop. Relat. Res.* (2006), 443:19-24; Raisz, *J. Clin. Invest.* (2005), 115:3318-3325; и World Health Organization Technical Report Series, 921 (2003), *Prevention and Management of Osteoporosis*).

#### Е. Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).

Воспалительное заболевание кишечника представляет собой общее название для заболеваний, которые вызывают воспаление в кишечнике, и включает в себя, например, болезнь Крона, язвенный колит и язвенный проктит. В США расходы на лечение воспалительного заболевания кишечника за 1990 год по оценкам составляли от 1,4 до 1,8 миллиарда долларов. Снижение производительности труда по оценкам добавляли дополнительные от 0,4 до 0,8 миллиарда долларов, получая ожидаемые затраты на лечение воспалительного заболевания кишечника от 1,8 до 2,6 миллиарда долларов. (См., например, Pearson, *Nursing Times* (2004), 100:86-90; Hay et al., *J. Clin. Gastroenterol.* (1992), 14:309-317; Keighley et al., *Ailment Pharmacol. Ther.* (2003), 18:66-70).

Энтерит относится к воспалению кишечника, в частности тонкого кишечника, общее состояние которого может иметь любую из множества различных причин. Энтероколит относится к воспалению тон-

кой и толстой кишки.

Болезнь Крона (БК) представляет собой воспалительный процесс, который может повлиять на любую часть желудочно-кишечного тракта, но чаще всего наблюдается в последней части тонкого кишечника, иначе называемой (конечной) подвздошной кишкой и слепой кишкой. В целом эта область также известна как илеоцекальная область. В других случаях он может повлиять на одно или более из: только толстой кишки, только тонкой кишки (двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и/или подвздошной кишки), ануса, желудка или пищевода. В отличие от язвенного колита БК обычно не влияет на прямую кишку, но часто влияет вместо этого на анус. Воспаление распространяется вглубь слизистой оболочки пораженного органа. Воспаление может вызывать боль и часто может очистить кишечник, что приводит к диарее. БК можно также назвать энтеритом. Гранулематозный колит представляет собой другое название БК, который затрагивает толстую кишку. Илеит представляет собой БК подвздошной кишки, которая представляет собой третью часть тонкой кишки. Колит Крона представляет собой БК, затрагивающую всю или часть толстой кишки.

Язвенный колит (ЯК) представляет собой воспалительное заболевание толстого кишечника, обычно называемого толстой кишкой. ЯК вызывает воспаление и образование язвы на внутренней оболочке толстой и прямой кишки. Воспаление ЯК, как правило, наиболее тяжелое в области прямой кишки со снижением тяжести (со скоростью, которая варьируется от пациента к пациенту) к слепой кишке, где толстый и тонкий кишечника объединяются вместе. Воспаление прямой кишки называется проктит. Воспаление сигмовидной ободочной кишки (расположена чуть выше прямой кишки) называется сигмоидит. Воспаление, охватывающее всю толстую кишку, называется панколит. Воспаление вызывает опорожнение толстой кишки, часто приводя к диарее. Поскольку слизистая оболочка толстой кишки разрушается, язвы образуют вырабатываемую слизь, гной и кровь. Язвенный проктит представляет собой форму ЯК, которая затрагивает только прямую кишку.

F. GPR119.

GPR119 представляет собой G-белок-сопряженный рецептор (GPR119, например человеческий GPR119, GenBank® Accession No. AAP72125 и его аллели; например мышинный GPR119, GenBank® Accession No. AY288423 и его аллели) и селективно экспрессируется на бета-клетках поджелудочной железы. Активация GPR119 приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ, в соответствии с GPR119, соединенным с Gs. Агонисты GPR119 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина *in vitro* и снижают повышенный уровень глюкозы в крови *in vivo*, см., например, международные заявки на патент WO 04/065380 и WO 04/076413 и EP 1338651. В литературе GPR119 также называют как RUP3 (см. международную заявку на патент WO 00/31258) и как глюкозозависимый инсулинотропный рецептор GDIR (см. Jones, et al., Expert Opin. Ther. Patents (2009), 19(10):1339-1359).

Агонисты GPR119 также стимулируют высвобождение глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и по меньшей мере одного другого L-клеточного пептида, пептида YY (PYY) (Jones, et al., Expert Opin. Ther. Patents (2009), 19(10):1339-1359); для определенных ссылок, относящихся к агонистам GPR119 и высвобождению: ГИП, см. Shah, Current Opinion in Drug Discovery & Development, (2009), 12:519-532; Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009), 44:149-170; WO 2007/120689 и WO 2007/120702; ГПП-1, см. Shah, Current Opinion in Drug Discovery & Development, (2009), 12:519-532; Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009), 44:149-170; Schwartz et al., Cell Metabolism, 2010, 11:445-447; и WO 2006/076231; и PYY, см. Schwartz et al., Cell Metabolism, 2010, 11:445-447; и WO 2009/126245.

Выше упоминалось, что агонисты GPR119 увеличивают высвобождение инкретина и, следовательно, могут быть использованы при лечении нарушений, связанных с инкретинами, такими как ГИП, ГПП-1 и PYY. Однако ряд инкретинов, таких как ГИП и ГПП-1, представляют собой субстраты для фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-IV). Джонс и его коллеги (Jones, et al., Ann. Rep. Med. Chem., (2009), 44:149-170) продемонстрировали, что комбинированное введение агониста GPR119, (2-фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина (см. Соединение B111 в WO 2004/065380) и ингибитора ДПП-IV резко увеличило уровни ГПП-1 в плазме и улучшило толерантность к глюкозе в значительно большей степени, чем каждый агент в отдельности.

G. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП).

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, также известный как гастроингибиторный полипептид), представляет собой пептидный инкретиновый гормон из 42 аминокислот, который высвобождается из дуоденальных эндокринных K-клеток после приема пищи. Количество высвобождаемого ГИП в значительной степени зависит от количества потребляемой глюкозы. Было показано, что ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. ГИП опосредует свои действия через определенный G-белок-сопряженный рецептор, а именно GIPR.

Поскольку ГИП содержит аланин во 2-м положении, он является превосходным субстратом для ДПП-IV фермента, регулирующего разрушение ГИП. Полноразмерный ГИП (1-42) быстро превращается в биоинактивный ГИП (3-42) в течение нескольких минут секреции из эндокринной K-клетки. Было показано, что ингибирование ДПП-IV увеличивает биологическую активность ГИП. (См., например,

Drucker, *Cell Metab.* (2006), 3:153-165; McIntosh et al., *Regul. Pept.* (2005), 128:159-165; Deacon, *Regul. Pept.* (2005), 128:117-124; и Ahren et al., *Endocrinology* (2005), 146:2055-2059). Анализ полноразмерного биологически активного ГИП, например, в крови, можно проводить с использованием N-концевых специфичных анализов (см., например, Deacon et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2000), 85:3575-3581).

Недавно было показано, что ГИП способствует образованию костей. Было показано, что ГИП активирует остеобластические рецепторы, что приводит к увеличению синтеза коллагена типа I и активности щелочной фосфатазы, оба связаны с образованием костей. Было показано, что ГИП ингибирует активность остеокластов и дифференцировку *in vitro*. Было показано, что введение ГИП предотвращает потерю костной массы вследствие овариэктомии. Рецептор ГИП (GIPR) нокаутных мышей подтверждал уменьшенный размер кости, пониженную костную массу, измененную микроархитектуру костной ткани и биохимические свойства, и измененные параметры ремоделирования кости, особенно при образовании костной ткани. (См., например, Zhong et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* (2007), 292:E543-E548; Bollag et al., *Endocrinology* (2000), 141:1228-1235; Bollag et al., *Mol. Cell Endocrinol.* (2001), 177:35-41; Xie et al., *Bone* (2005), 37:759-769; и Tsukiyama et al., *Mol. Endocrinol.* (2006), 20:1644-1651).

Пригодность ГИП для поддержания или увеличения плотности костной ткани или образования была признана Ведомством США по патентам и товарным знакам на выдачу патента США № 6410508 для лечения пониженной минерализации костей путем введения пептида ГИП. Однако в настоящее время агонисты пептида ГИП имеют недостаточную пероральную биодоступность, негативно влияют на соблюдение больным режима и схемы лечения. Эффективный альтернативный подход заключается в разработке перорально активной композиции для повышения эндогенного уровня активности ГИП.

Было показано, что агонисты GPR119 стимулируют высвобождение ГИП, см. Shah, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, (2009), 12:519-532; Jones, et al., *Ann. Rep. Med. Chem.*, (2009), 44:149-170; WO 2007/120689 и WO 2007/120702.

Н. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1).

Глюкагоноподобный пептид-1 представляет собой инкретиновый гормон, полученный из посттрансляционной модификации проглюкагона и секретиремый эндокринными клетками кишечника. ГПП-1 опосредует свои действия через специфичный G-белок-сопряженный рецептор (GPCR), а именно ГПП-1R. ГПП-1 лучше всего охарактеризовать как гормон, который регулирует гомеостаз глюкозы. Было показано, что ГПП-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и увеличивает массу бета-клеток поджелудочной железы. Также было показано, что ГПП-1 снижает скорость опорожнения желудка и способствует насыщению. Эффективность агонистов пептида ГПП-1 в отношении контроля уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом 2-го типа была продемонстрирована в ряде клинических исследований [см., например, Nauck et al., *Drug News Perspect* (2003), 16:413-422], так же как и его эффективность в снижении массы тела [Zander et al., *Lancet* (2002), 359:824-830].

Агонисты рецептора ГПП-1 являются дополнительно пригодными для защиты от инфаркта миокарда и от когнитивных и нейродегенеративных нарушений. Было показано, что ГПП-1 обладает кардиопротекторным действием на модели инфаркта миокарда у крыс [Bose et al., *Diabetes* (2005), 54:146-151], и было показано на моделях грызунов, что ГПП-1R участвует в обучении и нейропротекции [During et al., *Nat. Med.* (2003), 9:1173-1179 и Greig et al., *Ann. NY Acad. Sci.* (2004), 1035:290-315].

Некоторые нарушения, такие как сахарный диабет 2-го типа, характеризуются дефицитом ГПП-1 [см., например, Nauck et al., *Diabetes* (2004), 53 Suppl. 3:S190-196].

В настоящее время агонисты пептида ГПП-1 имеют недостаточную пероральную биодоступность, негативно влияют на эффективность. Усилия по развитию перорально биодоступных, непептидергических, низкомолекулярных агонистов ГПП-1R до сих пор не увенчались успехом (Mentlein, *Expert Opin Investig Drugs* (2005), 14:57-64). Эффективный альтернативный подход заключается в разработке перорально активной композиции для повышения эндогенного уровня ГПП-1 в крови.

Было показано, что агонисты GPR119 стимулируют высвобождение ГПП-1, см. Shah, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, (2009), 12:519-532; Jones, et al., *Ann. Rep. Med. Chem.*, (2009) 44:149-170; Schwartz et al., *Cell Metabolism*, 2010, 11:445-447; и WO 2006/076231.

I. Пептид YY (PYY).

Пептид YY представляет собой пептид из 36 аминокислот, первоначально выделенный в 1980 году из свиной кишки (Tatemoto et al., *Nature* (1980), 285:417-418). PYY секретирется из энтероэндокринных L-клеток, как в толстом, так и тонком кишечнике. Было показано, что в кишечнике у крыс и человека концентрации иммунореактивного PYY являются низкими в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке, высокими в подвздошной кишке и толстой кишке и самыми высокими в прямой кишке (Lundberg et al., *PNAS USA* (1982), 79:4471-4475; Adrian et al., *Gastroenterol.* (1985), 89:1070-1077; Ekblad et al., *Peptides* (2002), 23:251-261; Ueno et al., *Regul. Pept.* (2008), 145:12-16). Сообщалось также, что экспрессия PYY у крыс распространяется на альфа-клетки островков Лангерганса и клетки в продолговатом мозге (Ekblad et al., *Peptides* (2002), 23:251-261); PYY высвобождается в кровообращение в качестве PYY<sub>1-36</sub> и PYY<sub>3-36</sub> (Eberlein et al., *Peptides* (1989), 10:797-803). PYY<sub>3-36</sub> образуется из PYY<sub>1-36</sub> путем расщепления N-концевых остатков TУг и Pro ДПП-IV. PYY<sub>3-36</sub> представляет собой преобладающую форму PYY в человеческой постпрандиальной плазме (Grandt et al., *Regul. Pept.* (1994), 51:151-159). Сообщалось, что

РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub> имеют сопоставимые активности агонистов при рецепторе NPY Y2 (Y2R), G-белок-сопряженном рецепторе (Parker et al., Br. J. Pharmacol. (2008), 153:420-431); однако сообщалось, что РYY<sub>3-36</sub> имеет высокую аффинность к Y2R селективному агонисту (Keire et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2000)? 279:G126-G131). Впоследствии сообщалось, что РYY сокращает прием пищи с высоким содержанием жиров у крыс после периферического введения (Okada et al., Endocrinology Supplement (1993), 180) и вызывает снижение веса у мышей после периферического введения (Morley et al., Life Sciences (1987), 41:2157-2165).

Сообщалось, что периферическое введение РYY<sub>3-36</sub> заметно снижает потребление пищи и увеличение массы у крыс, снижает аппетит и потребление пищи у человека и снижает потребление пищи у мышей, но не у Y2R-нулевых мышей, у которых, как говорили, предполагают, что эффект приема пищи требует Y2R. В исследованиях на человеке было обнаружено, что инфузия РYY<sub>3-36</sub> значительно снижает аппетит и уменьшает потребление пищи на 33% в течение 24 ч. Инфузия РYY<sub>3-36</sub> для достижения нормальных постпрандиальных концентраций пептида в кровообращении привела к пику сывороточных уровней РYY<sub>3-36</sub> в течение 15 мин с последующим быстрым снижением до базальных уровней в течение 30 мин. Сообщалось, что происходит значительное ингибирование приема пищи в течение 12-часового периода после инфузии РYY<sub>3-36</sub>, но практически не наблюдалось эффекта на потребление пищи в периоде от 12 до 24 ч. В исследовании на крысах повторное введение РYY<sub>3-36</sub> внутривентриально (инъекции дважды в день в течение 7 дней) сокращало совокупный прием пищи (Batterham et al., Nature (2002), 418:650-654; Renshaw et al., Current Drug Targets (2005), 6:171-179).

Сообщалось, что периферическое введение РYY<sub>3-36</sub> снижает потребление пищи, увеличение массы тела и гликемические индексы на различных моделях метаболических заболеваний у грызунов обоих полов (Pittner et al., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. (2004), 28:963-971). Сообщалось, что блокада Y2R определенным антагонистом ВПЕ-246 ослабляет влияние периферического введения эндогенного и экзогенного РYY<sub>3-36</sub> на снижение потребления пищи (Abbott et al., Brain. Res. (2005), 1043:139-144). Сообщалось, что периферическое введение нового длительного действия селективного агониста Y2R полиэтиленгликоль-сопряженного пептида снижает потребление пищи и улучшает метаболизм глюкозы (утилизация глюкозы, инсулин в плазме крови и глюкоза в плазме крови) у грызунов (Ortiz et al., JPET (2007), 323:692-700; Lamb et al., J. Med. Chem. (2007), 50:2264-2268). Сообщалось, что РYY абляция у мышей приводит к развитию гиперинсулинемии и ожирения (Boey et al., Diabetologia (2006), 49:1360-1370). Сообщалось, что периферическое введение длительного действия, эффективного и высокоселективного агониста Y2R ингибирует потребление пищи и способствует метаболизму жиров в организме мышей (Balasubramaniam et al., Peptides (2007), 28:235-240).

Существует доказательство того, что агенты, которые стимулируют синтез РYY *in vivo*, могут обеспечивать защиту от алиментарного и генетического ожирения и могут улучшить толерантность к глюкозе (Boey et al., Neuropeptides (2008), 42:19-30).

Сообщалось, что Y2R агонисты, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, могут обеспечивать защиту в отношении эпилептических приступов, таких как каинатные приступы (El Bahh et al., Eur. J. Neurosci. (2005), 22:1417-1430; Woldbye et al., Neurobiology of Disease (2005), 20:760-772).

Сообщалось, что Y2R агонисты, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, действуют в качестве проабсорбционных (или антисекреторных) гормонов, увеличивая при внутривенном введении поглощение как воды, так и натрия в различных частях кишечника (Bilchik et al., Gastroenterol. (1993), 105:1441-1448; Liu et al., J. Surg. Res. (1995), 58:6-11; Nightingale et al., Gut (1996), 39:267-272; Liu et al., Am Surg (1996), 62:232-236; Balasubramaniam et al., J. Med. Chem. (2000), 43:3420-3427). Сообщалось, что Y2R агонисты, такие как аналоги РYY, ингибируют секрецию и способствуют абсорбции и росту в эпителии кишечника (Balasubramaniam et al., J. Med. Chem. (2000), 43:3420-3427). Сообщалось, что РYY способствует кишечному росту у нормальных крыс (Gomez et al., Am. J. Physiol. (1995), 268:G71-G81). Сообщалось, что агонисты Y2R, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, ингибируют моторику и работу кишечника для предотвращения диареи (EP 1902730; см. также Cox, Peptides (2007), 28:345-351).

Сообщалось, что Y2R агонисты, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, могут обеспечить защиту от воспалительных заболеваний кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (WO 03/105763). Сообщалось, что у РYY-дефицитных мышей проявляется остеопенический фенотип, т.е. РYY может увеличить костную массу и/или может обеспечить защиту от потери костной массы (например, уменьшает потерю костной массы) (Wortley et al., Gastroenterol. (2007), 133:1534-1543). Сообщалось, что РYY<sub>3-36</sub> может обеспечивать защиту на моделях панкреатита у грызунов (Vona-Davis et al., Peptides (2007), 28:334-338).

Сообщалось, что ангиогенез нарушается у Y2R-дефицитных мышей (Lee et al., Peptides (2003), 24:99-106), т.е. агонисты Y2R, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, способствуют ангиогенезу. Сообщалось, что заживление ран нарушается у Y2R-дефицитных мышей (Ekstrand et al., PNAS USA (2003), 100:6033-6038), т.е. агонисты Y2R, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, способствуют заживлению ран. Сообщалось, что ишемический ангиогенез нарушается у Y2R-дефицитных мышей (Lee et al., J. Clin. Invest. (2003), 111:1853-1862), т.е. агонисты Y2R, такие как РYY<sub>1-36</sub> и РYY<sub>3-36</sub>, способствуют ревазуляризации и восстановлению функции ишемизированной ткани. Сообщалось, что агонисты Y2R, такие как РYY<sub>1-36</sub> и

РYY<sub>3-36</sub>, опосредуют увеличения в коллатерально-зависимом кровотоке на модели заболевания периферических артерий у крыс (Cruze et al., *Peptides* (2007), 28:269-280).

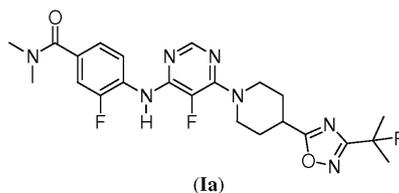
Сообщалось, что РYY и агонисты Y2R, такие как РYY<sub>3-36</sub>, могут подавлять рост опухоли в случаях, например, рака поджелудочной железы, такого как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рака молочной железы, такого как инфильтративная протоковая аденокарцинома молочной железы, рака толстой кишки, такого как аденокарцинома толстой кишки и аденокарцинома Барретта (Liu et al., *Surgery* (1995), 118:229-236; Liu et al., *J. Surg. Res.* (1995), 58:707-712; Grise et al., *J. Surg. Res.* (1999), 82:151-155; Tseng et al., *Peptides* (2002), 23:389-395; McFadden et al., *Am. J. Surg.* (2004), 188:516-519).

Сообщалось, что стимуляция Y2R, такими как РYY<sub>3-36</sub>, приводит к увеличению уровня адипонектина в плазме (Ortiz et al., *JPET* (2007), 323:692-700). Адипонектин представляет собой адипокин с сильными противовоспалительными свойствами (Ouchi et al., *Clin Chim Acta* (2007), 380:24-30; Tilg et al., *Nat. Rev. Immunol.* (2006), 6:772-783). Адипонектин проявляет антиатерогенные эффекты, направляя сосудистые эндотелиальные клетки и макрофаги, и инсулин-сенситизирующие эффекты, преимущественно в мышцах и печени (Kubota et al., *J. Biol. Chem.* (2002), 277:25863-25866; Maeda et al., *Nat. Med.* (2002), 8:731-737). Сообщалось, что низкие уровни адипонектина связаны с атерогенными липопротеинами при дислипидемии (повышенные уровни триглицеридов, низкая плотность холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП) (Marso et al., *Diabetes Care* (2008), 31:989-994). Адипонектин непосредственно связан со скоплением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Oku et al., *FEBS Letters* (2007), 581:5029-5033). Было обнаружено, что адипонектин улучшает нарушения метаболического синдрома, включая резистентность к инсулину, гипергликемию и дислипидемию, у мышей на модели связанного с ожирением метаболического синдрома, связанного с пониженными уровнями адипонектина (Nara et al., *Diabetes Care* (2006), 29:1357-1362). Сообщалось, что адипонектин стимулирует ангиогенез в ответ на ишемию тканей (Shibata et al., *J. Biol. Chem.* (2004), 279:28670-28674). Сообщалось, что адипонектин предотвращает церебральные ишемические поражения с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота-зависимых механизмов (Nishimura et al., *Circulation* (2008), 117:216-223). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от ишемически-реперфузионного повреждения миокарда (Shibata et al., *Nat Med* (2005), 11:1096-1103; Tao et al., *Circulation* (2007), 115:1408-1416). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с помощью АМФ-активированной протеинкиназы, Akt, и оксида азота (Gonon et al., *Cardiovasc Res.* (2008), 78:116-122). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от развития систолической дисфункции после инфаркта миокарда с помощью его способностей подавлять гипертрофию сердца и интерстициальный фиброз и защищать от потери миоцитов и капилляров (Shibata et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* (2007), 42:1065-1074). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от воспалительного заболевания легких; у адипонектин-дефицитных мышей обнаруживают эмфизема-подобный фенотип (Summer et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol* (March 7, 2008)). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от аллергического воспаления дыхательных путей и гиперчувствительности дыхательных путей, такой как может быть связана с астмой (Shore et al., *J. Allergy Clin. Immunol* (2006), 118:389-395). Предполагалось, что адипонектин обеспечивает защиту от легочной артериальной гипертензии в силу своих инсулин-сенситизирующих эффектов (Hansmann et al., *Circulation* (2007), 115:1275-1284). Сообщалось, что адипонектин улучшает связанную с ожирением гипертонию, причем указанное улучшение гипертонии связано отчасти с повышенной экспрессией простаглицина (Ohashi et al., *Hypertension* (2006), 47:1108-1116). Сообщалось, что адипонектин сокращает фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ -индуцированную экспрессию молекул адгезии VCAM-1, E-селектин и ICAM-1 в артериальных эндотелиальных клетках человека (НАЕС) (Ouchi et al., *Circulation* (1999), 100:2473-2476) и ингибируют выработку ФНО- $\alpha$  в макрофагах (Yokota et al., *Blood* (2000), 96:1723-1732). Сообщалось, что адипонектин обеспечивает защиту от рестеноза после сосудистого вмешательства (Matsuda et al., *J. Biol. Chem.* (2002), 277:37487-37491). Основная роль ФНО- $\alpha$  при воспалении была продемонстрирована с помощью способности агентов, которые блокируют действие ФНО- $\alpha$ , лечить целый ряд воспалительных состояний. ФНО- $\alpha$ -опосредованные воспалительные состояния включают ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, ишемическое повреждение головного мозга, отторжение сердечного аллотрансплантата, астму и подобное (Bradley, *J. Pathol.* (2008), 214:149-160). См., например, Yamamoto et al., *Clinical Science* (2002), 103:137-142; Behre, *Scand J. Clin. Lab. Invest.* (2007), 67:449-458; Guerre-Millo, *Diabetes & Metabolism* (2008), 34:12-18; Parker et al., *Br. J. Pharmacol.* (2008), 153:420-431.

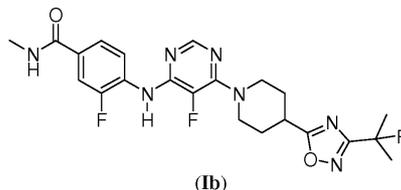
Было показано, что агонисты GPR119 стимулируют высвобождение РYY; см. Schwartz et al., *Cell Metabolism*, 2010, 11:445-447; и WO 2009/126245.

#### Сущность изобретения

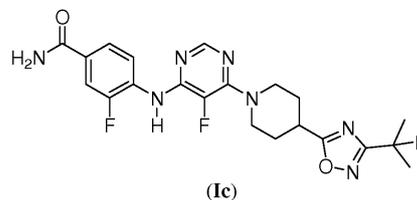
Настоящее изобретение относится к 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамиду (формула (Ia), соединение 1) и его фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам:



3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамиду (формула (Ib), соединение 2) и его фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам:



3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамиду (формула (Ic), соединение 3) и его фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам:



которые связываются и модулируют активность GPCR, называемую в настоящем описании GPR119, и их применениям.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, выбранным из 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензида (формула (Ia), соединение 1) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из: фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащим соединение по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и второго фармацевтического агента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению, второй фармацевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению, второго фармацевтического агента и фармацевтически приемлемого носителя.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, полученным с помощью способа по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из: фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащим соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам модуляции активности рецептора GPR119, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или

фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам модуляции активности рецептора GPR119, включающим назначение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению или композиции по настоящему изобретению при производстве лекарственного средства для модулирования активности рецептора GPR119 у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтическому продукту по настоящему изобретению для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтическому продукту по настоящему изобретению для применения в способе модуляции активности рецептора GPR119 у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению; для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению; для применения в способе модуляции активности рецептора GPR119 у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в комбинации со вторым фармацевтическим агентом. Например, один из аспектов настоящего изобретения относится к способам модуляции активности рецептора GPR119, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго фармацевтического агента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, способам, фармацевтическим продуктам, применениям и соединениям, каждый, как описано в настоящем документе, в комбинации со вторым фармацевтическим агентом, в котором второй фармацевтический агент выбран из ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, аналога инсулина, сульфонилмочевины, ингибитора SGLT2, меглитинида, тиазолидиндиона и противодиабетического пептидного аналога.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 у пациента представляет собой агонизацию рецептора GPR119.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 у пациента представляет собой увеличение секреции инкретина.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 у пациента представляет собой увеличение уровня инкретина в крови.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 у пациента представляет собой лечение нарушения, в котором нарушение выбрано из связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; и ожирения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором связанное с метаболизмом нарушение представляет собой сахарный диабет 2-го типа.

Эти и другие аспекты изобретения, раскрытые в настоящем описании, будут изложены более подробно, как продолжается описание изобретения.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показано влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида на гомеостаз глюкозы у самцов крыс ZDF с диабетом (оральный глюкозотолерантный тест (oГТТ)).

На фиг. 2 показано влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида на процент гликемического ингибирования у самцов крыс ZDF с диабетом.

На фиг. 3 показано влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида на гомеостаз глюкозы у самцов мышей 129 SVE (oGTT).

На фиг. 4 показано влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида на процент гликемического ингибирования у самцов мышей 129 SVE.

На фиг. 5 показано *in vivo* влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида на высвобождение гормона инкретина ГИП.

На фиг. 6 показана PXRД для безводной формы 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида.

На фиг. 7 показаны ДСК и ТГА для безводной формы 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида.

На фиг. 8 показана ДСВ для безводной формы 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида.

На фиг. 9 показано образование M1 метаболита при инкубации микросом печени (мышь, обезьяна, собака, крыса и человек).

На фиг. 10 показано образование M2 метаболита при инкубации микросом печени (мышь, обезьяна, собака, крыса и человек).

На фиг. 11 показано образование M3 метаболита при инкубации микросом печени (мышь, обезьяна, собака, крыса и человек).

### **Подробное описание изобретения**

Следует понимать, что определенные характерные особенности изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, могут также быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. С другой стороны, различные характерные особенности изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Соответственно, все комбинации применения и медицинских показаний, описанные в настоящем документе, специально охвачены настоящим изобретением, точно так же, как если бы каждая подкомбинация применения и медицинских показаний была бы отдельно и точно изложена в настоящем описании.

### **Определения**

Для ясности и последовательности, следующие определения будут использованы на протяжении данного патентного документа.

Используемый в настоящем описании термин "агонист" относится к фрагменту, который взаимодействует с и активирует G-белок-сопряженный рецептор, например GPR119-рецептор, и, таким образом, может инициировать физиологическую или фармакологическую ответную реакцию такого рецептора. Например, агонист может активировать внутриклеточный ответ после связывания с рецептором или усилить ГТФ связывание с мембраной. Агонист может быть полным агонистом или частичным агонистом.

Используемый в настоящем описании термин "антагонист" относится к фрагменту, который конкурентно связывается с рецептором на том же сайте, как агонист (например, эндогенный лиганд), но который не активирует внутриклеточный ответ, инициированный активной формой рецептора, и, таким образом, может ингибировать внутриклеточные ответы агониста или частичного агониста. Антагонист не ослабляет исходный внутриклеточный ответ при отсутствии агониста или частичного агониста.

Используемый в настоящем описании термин "GPR119" включает аминокислотные последовательности человека, найденные в GenBank номер доступа AY288416, и их встречающиеся в природе аллельные варианты, и их ортологи млекопитающих. Предпочтительный GPR119 человека для применения в скрининге и исследовании соединений по изобретению предоставляется в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1 и соответствующей аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 2, найденной в заявке РСТ WO 2005/007647.

Термин "нуждающийся в таком лечении" и термин "нуждающийся в этом", когда относится к лечению, используются взаимозаменяемо и относятся к заключению, сделанному лицом, осуществляющим уход (например, лечащим врачом, медицинской сестрой, фельдшером и подобным в случае человека; ветеринаром в случае с животными, включая отличных от человека млекопитающих), что человек или животное требует или получит пользу от лечения. Это заключение принимается на основании целого ряда факторов, которые находятся в рамках экспертизы лица, осуществляющего уход, но которые включают в себя информацию о пациенте или будущем пациенте, в результате заболевания, состояния или нарушения, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению. Соответственно, соединения по изобретению могут использоваться в защитных или профилактических целях; или соединения по изобретению могут использоваться для облегчения, ингибирования или смягчения заболевания, состояния или

нарушения.

Термин "пациент" относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

Термин "обратный агонист" относится к фрагменту, который связывается с эндогенной формой рецептора или конститутивно активированной формой рецептора и который ингибирует исходный внутриклеточный ответ, инициированный активной формой рецептора, ниже нормального основного уровня активности, который наблюдается при отсутствии агониста или частичного агониста, или уменьшает ГТФ связывание с мембраной. Предпочтительно исходный внутриклеточный ответ ингибируется в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 30%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 75% по сравнению с исходным ответом при отсутствии обратного агониста.

Термин "модулировать или модуляция" относится к увеличению или уменьшению количества, качества, ответа или эффекта определенной активности, функции или молекулы.

Термин "композиция" относится к соединению, включая, но не ограничиваясь ими, соединение по настоящему изобретению и его соли, сольваты и гидраты, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение по настоящему изобретению; включая, но не ограничиваясь ими, соединение по настоящему изобретению и его соли, сольваты и гидраты, в результате чего композиция пригодна для лечения и/или исследования определенного, эффективного результата у млекопитающих (например, без ограничения, у человека). Специалист в данной области сможет понять и оценить соответствующие методики, подходящие для определения, имеет ли активный ингредиент желаемый эффективный результат исходя из обязательных требований специалиста в данной области техники.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в тканях, в системах, у животного, у пациента или человека, которое разыскивается исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом или лицом, осуществляющим уход, или пациентом, которое включает в себя одно или более из нижеследующего:

(1) профилактика заболевания, например профилактика заболевания, состояния или нарушения у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания;

(2) ингибирование заболевания, например ингибирование заболевания, состояния или нарушения у пациента, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. прекращение дополнительного развития патологии и/или симптоматики); и

(3) улучшение заболевания, например улучшение заболевания, состояния или нарушения у пациента, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. регресс патологии и/или симптоматики).

Используемый в настоящем описании термин "управление весом" означает контроль веса тела и в контексте настоящего изобретения направлен на снижение веса и поддержание снижения веса (также называемое в настоящем описании поддержание веса). В дополнение к контролю веса тела, управление весом включает в себя контроль параметров, связанных с весом тела, например ИМТ, процент жировой ткани и окружности талии. Например, управление весом для пациента, который имеет избыточный вес или ожирение, может относиться к потере веса с целью поддержания веса в здоровом диапазоне. Кроме того, например, управление весом для пациента, который имеет избыточный вес или ожирение, может включать снижение жировой ткани или окружности талии с или без снижения веса тела.

Используемый в настоящем описании термин "поддержание снижения веса" или "поддержание веса" включает предотвращение, сокращение или контроль увеличения веса после снижения веса. Хорошо известно, что увеличение веса часто возникает после снижения веса. Снижение веса может произойти, например, от диеты, физических упражнений, заболевания, медикаментозного лечения, хирургического вмешательства или любой комбинации этих способов, но часто пациент, который теряет вес, будет получать обратно некоторую часть или весь потерянный вес. Следовательно, поддержание веса у пациента, который теряет вес, может включать в себя предотвращение увеличения веса после снижения веса, сокращение количества веса, набранного после снижения веса, контроль увеличения веса после снижения веса или замедление скорости увеличения веса после снижения веса.

Соединения по изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения обеспечивает, в частности, соединения, выбранные из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид;

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-

иламино)-N-метилбензамид и

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамид

Один из аспектов настоящего изобретения обеспечивает соединения, выбранные из 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (формула (Ia), соединение 1) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Соединения по изобретению могут также включать таутомерные формы, такие как кетоенольные таутомеры и подобные. Следует понимать, что различные таутомерные формы находятся в объеме соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно получить согласно соответствующим опубликованным литературным методикам, которые используются специалистом в данной области техники. Типичные реагенты и методики для этих реакций будут представлены в дальнейшем в рабочих примерах. Защиту и снятие защиты можно проводить с помощью методик, хорошо известных в данной области техники (см., например, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999 [Wiley]).

Кристаллические формы соединения 1.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к кристаллическим формам 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (формула (Ia), соединение 1).

Кристаллические формы соединения 1 можно определить по их уникальной отличительной черте в твердом состоянии по отношению, например, к дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) и другим методам определения твердого состояния.

Дополнительную характеристику относительно содержания воды или растворителя кристаллических форм можно измерить с помощью любого из следующих способов, например, термогравиметрического анализа (ТГА), ДСК и подобного.

Известно, что для ДСК наблюдаемые температуры будут зависеть от чистоты образца, скорости изменения температуры, также как методики получения образца и определенного используемого инструмента. Таким образом, представленные в настоящем описании значения, относящиеся к ДСК термограммам, могут изменяться приблизительно на  $\pm 4^\circ\text{C}$ . Представленные в настоящем описании значения, относящиеся к ДСК термограммам, могут также изменяться приблизительно на  $\pm 20$  Дж/г.

Для PXRD относительные интенсивности пиков могут изменяться в зависимости от методики получения образца, методики установки образца и определенного используемого инструмента. Кроме того, изменение инструмента и других факторов часто может влиять на значения  $2\theta^\circ$ . Следовательно, расположения пиков дифракционных моделей могут изменяться на  $\pm 0,2^\circ 2\theta^\circ$ .

Для ТГА изложенные в настоящем описании характерные особенности могут изменяться на плюс или минус приблизительно  $10^\circ\text{C}$ . Для ТГА изложенные в настоящем описании характерные особенности также могут изменяться на плюс или минус приблизительно 2% изменения веса вследствие, например, изменения образца.

Дополнительная характеристика относительно гигроскопичности кристаллических форм может быть измерена с помощью, например, динамической сорбции влаги (ДСВ). Изложенные в настоящем описании характерные особенности ДСВ могут изменяться приблизительно на  $\pm 5\%$  относительной влажности. Изложенные в настоящем описании характерные особенности ДСВ также могут изменяться приблизительно на  $\pm 5\%$  изменения веса.

Соединение 1 (безводная форма).

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной форме 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (соединение 1). Физические свойства кристаллической формы безводной формы соединения 1 суммированы в следующей таблице.

Соединение 1 (безводная форма)	
PXRD	<b>Фигура 6:</b> Пики приблизительно $\geq 9,5\%$ относительной интенсивности при 8,6, 12,2, 13,6, 14,9, 17,5, 18,3, 20,1, 21,1, 21,9, 24,2, 24,5, 25,0, 27,2, 30,5 и 31,0 $^{\circ}2\theta$
ТГА	<b>Фигура 7:</b> Незначительное снижение веса
ДСК	<b>Фигура 7:</b> Экстраполированная начальная температура: приблизительно 148,9 $^{\circ}\text{C}$ , и энтальпия плавления 99,5 джоулей на грамм.
ДСВ	<b>Фигура 8:</b> Менее чем приблизительно 0,35% увеличение веса при приблизительно 90% ОВ и 25 $^{\circ}\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (соединение 1), в котором безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую каждую комбинацию одного или более пиков в единицах  $^{\circ}2\theta$ , выбранную из пиков, найденных в следующей таблице.

Пол. [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-параметр [Å]	Отн. инт. [%]	Пол. [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-параметр [Å]	Отн. инт. [%]
8,6	10,3	64,4	21,9	4,1	34,1
8,8	10,0	4,8	23,7	3,8	4,6
12,1	7,3	5,5	24,2	3,7	17,1
12,2	7,2	10,1	24,5	3,6	12,2
13,6	6,5	85,8	25,0	3,6	76,9
14,9	5,9	13,8	25,9	3,4	6,3
17,2	5,2	5,1	27,2	3,3	57,2
17,5	5,1	20,7	29,4	3,0	7,3
18,3	4,9	44,5	29,8	3,0	5,2
19,3	4,6	5,3	30,5	2,9	9,5
20,1	4,4	100,0	31,0	2,9	10,5
21,1	4,2	51,0	32,9	2,7	4,4
21,3	4,2	5,8	38,3	2,3	5,0

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида, в котором безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пик в единицах  $2\theta$  при  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $13,6\pm 0,2^{\circ}$  и  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $13,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$  и  $25,0\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,0\pm 0,2^{\circ}$  и  $27,2\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,0\pm 0,2^{\circ}$  и  $27,2\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $17,5\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,0\pm 0,2^{\circ}$  и  $27,2\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,6\pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $17,5\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,3\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,1\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,9\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,2\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,5\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,0\pm 0,2^{\circ}$  и  $27,2\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу, как показано на фиг. 6, в которой "по существу" означает, что представленные пики могут изменяться приблизительно на  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ . В некоторых вариантах

осуществления безводная кристаллическая форма имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 143,9 и приблизительно 153,9°C. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между 145,9 и приблизительно 151,9°C. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 146,9 и приблизительно 150,9°C. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 147,9 и приблизительно 149,9°C. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии по существу, как показано на фиг. 7, в которой "по существу" означает, что представленные характерные особенности ДСК могут изменяться приблизительно на  $\pm 4^\circ\text{C}$  и представленные характерные особенности ДСК могут изменяться приблизительно на  $\pm 20$  Дж/г.

В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 1,0\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,5\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,25\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,05\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль термогравиметрического анализа по существу, как показано на фиг. 7, в которой "по существу" означает, что представленные характерные особенности ТГА могут изменяться приблизительно на  $\pm 10^\circ\text{C}$  и представленные характерные особенности ТГА могут изменяться приблизительно на  $\pm 2\%$  изменения веса.

В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль анализа динамической сорбции влаги менее чем приблизительно 0,35 мас.% с увеличением до приблизительно 90% ОВ при температуре приблизительно  $25^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма имеет профиль анализа динамической сорбции влаги по существу, как показано на фиг. 8, в которой "по существу" означает, что представленные характерные особенности ДСВ могут изменяться на плюс или минус приблизительно 5% изменения веса.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

- 1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $13,6\pm 0,2^\circ$  и  $20,1\pm 0,2^\circ$ ;
- 2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 143,9 и приблизительно 153,9°C; и/или
- 3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,5\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

- 1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $13,6\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$  и  $25,0\pm 0,2^\circ$ ;
- 2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 145,9 и приблизительно 151,9°C; и/или
- 3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,25\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

- 1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $13,6\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$  и  $27,2\pm 0,2^\circ$ ;
- 2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно 146,9 и приблизительно 150,9°C; и/или
- 3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,05\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $13,6\pm 0,2^\circ$ ,  $18,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$  и  $27,2\pm 0,2^\circ$ ;

2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой между приблизительно  $147,9$  и приблизительно  $149,9^\circ\text{C}$ ; и/или

3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,05\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $13,6\pm 0,2^\circ$ ,  $17,5\pm 0,2^\circ$ ,  $18,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,9\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$  и  $27,2\pm 0,2^\circ$ ;

2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой при приблизительно  $147,9$  и приблизительно  $149,9^\circ\text{C}$ ; и/или

3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,05\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму, содержащую пики в единицах  $2\theta$  при  $8,6\pm 0,2^\circ$ ,  $13,6\pm 0,2^\circ$ ,  $14,9\pm 0,2^\circ$ ,  $17,5\pm 0,2^\circ$ ,  $18,3\pm 0,2^\circ$ ,  $20,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $21,9\pm 0,2^\circ$ ,  $24,2\pm 0,2^\circ$ ,  $24,5\pm 0,2^\circ$ ,  $25,0\pm 0,2^\circ$  и  $27,2\pm 0,2^\circ$ ;

2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотерму с экстраполированной начальной температурой при приблизительно  $148,9^\circ\text{C}$ ; и/или

3) профиль термогравиметрического анализа, показывающий  $\leq 0,05\%$  потери веса приблизительно до  $120^\circ\text{C}$ .

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводной кристаллической форме, имеющей:

1) рентгеновскую порошковую дифрактограмму по существу, как показано на фиг. 6;

2) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии по существу, как показано на фиг. 7;

3) профиль термогравиметрического анализа по существу, как показано на фиг. 7; и/или

4) профиль анализа динамической сорбции влаги по существу, как показано на фиг. 8.

Некоторые варианты осуществления: композиции, способы, показания, фармацевтические продукты, комбинации и применения соединений по настоящему изобретению.

В дополнение к вышесказанному, без ограничения, некоторые другие варианты осуществления описаны и представлены ниже.

Некоторые композиции по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению.

Термин "композиция" относится по меньшей мере к одному соединению по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним другим компонентом. Следует понимать, что количество соединения по настоящему изобретению в композиции может быть любым количеством в диапазоне от менее  $100,00$  до более  $0,00\%$ . Примеры композиций включают, но не ограничиваются ими, стандартный образец, содержащий соединение по настоящему изобретению (например, для применения в способе разработки, при контроле в ходе технологического процесса и подобное); объемный АФИ (т.е. активный фармацевтический ингредиент) соединения по настоящему изобретению (например, для применения в составе фармацевтической композиции); комбинированный препарат (т.е. соединение по настоящему изобретению в комбинации с фармацевтическим/терапевтическим агентом или агентами); биологический образец, содержащий соединение по настоящему изобретению (например, для применения или полученный от пациента, животного, фармакокинетического исследования, ADME исследования, LADME исследования и подобное); реакционную смесь, содержащую соединение по настоящему изобретению, такую как реакционная смесь, как описано в любом из примеров в настоящей заявке; промышленную реакционную смесь, содержащую соединение по настоящему изобретению в комбинации с одним или более компонентами, такими как растворители, реагенты, побочные продукты и т.д.; и подобное. Следует понимать, что фармацевтические композиции представляют собой определенный набор композиций.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из: фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащим соединение по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент.

В любом из вариантов осуществления, в котором употребляются термины "фармацевтический агент" и/или "второй фармацевтический агент", следует понимать, что эти термины в некоторых аспектах дополнительно ограничиваются фармацевтическим агентом или вторым фармацевтическим агентом, которые не являются соединением формулы (Ia). Следует понимать, что термины "фармацевтический агент" и "второй фармацевтический агент" могут относиться к фармацевтическому агенту или второму фармацевтическому агенту, которые не обнаруживаются или имеют  $EC_{50}$  больше, чем значение, выбранное из 50, 10, 1 и 0,1 мкМ в анализе активности рецептора GPR119, как описано в примере 5.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и второго фармацевтического агента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению, второй фармацевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению, второго фармацевтического агента и фармацевтически приемлемого носителя.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции. Соответственно, один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по настоящему изобретению, второй фармацевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель. Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения композиции, включающим стадию смешивания соединения по настоящему изобретению, второго фармацевтического агента и фармацевтически приемлемого носителя.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, двойной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к композициям, полученным с помощью способов по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

Некоторые способы, фармацевтические продукты, комбинации и применения настоящего изобретения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам модуляции активности рецептора GPR119, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении: терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения нарушения, выбранного из связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; и ожирения; у пациента; включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении: терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам лечения нарушения, выбранного из связанного с GPR 119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; и ожирения; у пациента; включающим назначение пациенту, нуждающемуся в таком лечении: терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению; композиции по настоящему изобретению или фармацевтического продукта по настоящему изобретению.

В примере 6 показано, что соединение 1 превращается в соединение 2 и соединение 3. Соответственно, один из аспектов настоящего изобретения относится к способам повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.







Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент; для применения в способе агонизации рецептора GPR119 у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент; для применения в способе повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к фармацевтическому продукту, выбранному из фармацевтической композиции, состава, лекарственной формы, комбинированного препарата, сдвоенной упаковки и набора; содержащему соединение по настоящему изобретению и второй фармацевтический агент для применения в способе лечения нарушения, выбранного из связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; и ожирения у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений, фармацевтическим агентам и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 представляет собой агонизацию рецептора GPR119 у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений, фармацевтическим агентам и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 представляет собой повышение секреции инкретина у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений, фармацевтическим агентам и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 представляет собой повышение уровня инкретина в крови у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений, фармацевтическим агентам и фармацевтическим продуктам, каждый, как описано в настоящем документе, в котором модуляция активности рецептора GPR119 представляет собой лечение нарушения, в котором нарушение выбрано из: связанного с GPR119-рецептором нарушения; состояния, улучшенного с помощью повышения секреции инкретина; состояния, улучшенного с помощью повышения уровня инкретина в крови; состояния, охарактеризованного с помощью низкой костной массы; неврологического нарушения; связанного с метаболизмом нарушения; и ожирения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент выбран из: ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, сульфонилмочевины, ингибитора SGLT2 и меглитинида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент выбран из: ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, алоглиптина, линаглиптина, фенформина, метформина, буформина, акарбозы, миглитола, воглибозы, толбутамида, ацетогексамида, толазамида, хлорпропамида, глипизида, глибенкламида, глимепирида, гликлазида, дапаглифлозина, ремоглифлозина и серглифлозина.

В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой сахарный диабет 2-го типа. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет гиперлипидемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гипертриглицеридемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой сахарный диабет 1-го типа. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой дислипидемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой синдром X. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ожирение.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит состав. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит лекарственную форму. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит комбинированный препарат. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит сдвоенную упаковку. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт содержит набор.

В некоторых вариантах осуществления соединение и второй фармацевтический агент вводят одновременно, отдельно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления соединение и фармацевтический агент или второй фармацевтический агент вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтический агент или второй фармацевтический агент вводят отдельно. В некоторых вариантах осуществления соединения и фармацевтический агент или второй фармацевтический агент вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой ГПП-1. В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой ГИП. В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой РУУ.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям, способам, композициям, применениям соединений, фармацевтическим агентам и фармацевтическим продуктам, в котором количество соединения по настоящему изобретению и количество второго фармацевтического агента при введении только одного являются по существу терапевтически неэффективными (т.е. субтерапевтическим количеством); однако количество соединения по настоящему изобретению и количество второго фармацевтического агента при введении одновременно, отдельно или последовательно являются достаточно терапевтически эффективными при лечении нарушения.

В некоторых вариантах осуществления соединение и фармацевтический агент или второй фармацевтический агент обеспечивают в количествах, которые дают синергетический эффект при лечении нарушения. В некоторых вариантах осуществления количество соединения отдельно является по существу терапевтически неэффективным при лечении нарушения. В некоторых вариантах осуществления количество фармацевтического агента отдельно или второго фармацевтического агента отдельно является по существу терапевтически неэффективным при лечении нарушения.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам получения фармацевтического продукта, как описано в настоящем документе, включающим: смешивание соединения по настоящему изобретению с первым фармацевтически приемлемым носителем для получения лекарственной формы соединения, смешивание второго фармацевтического агента со вторым фармацевтически приемлемым носителем для получения лекарственной формы второго фармацевтического агента и объединение лекарственной формы соединения и лекарственной формы второго фармацевтического агента в комбинированную лекарственную форму для одновременного, отдельного или последовательного применения.

В некоторых вариантах осуществления первый фармацевтически приемлемый носитель и второй фармацевтически приемлемый носитель являются различными. В некоторых вариантах осуществления различные фармацевтически приемлемые носители являются подходящими для введения по одинаковому пути или различным путям. В некоторых вариантах осуществления первый фармацевтически приемлемый носитель и второй фармацевтически приемлемый носитель являются по существу одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления по существу одинаковые фармацевтически приемлемые носители являются подходящими для введения одинаковым путем. В некоторых вариантах осуществления по существу одинаковые фармацевтически приемлемые носители являются подходящими для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент выбран из: ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, аналога инсулина, сульфонилмочевины, ингибитора SGLT2, меглитинида, тиазолидиндиона и противодиабетического пептидного аналога. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент выбран из: ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, сульфонилмочевины, ингибитора SGLT2 и меглитинида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент выбран из: ингибитора ДПП-IV, бигуанида и ингибитора альфа-глюкозидазы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор ДПП-IV. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор SGLT2. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов: метформина, фенформина, буформина и прогуанила. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов: акарбозы, миглитола и воглибозы.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам управления весом, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению в комбинации со вторым фармацевтическим агентом, таким как любой агент, описанный в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления управление весом включает потерю веса. В некоторых вариантах осуществления управление весом включает поддержание потери веса. В некоторых вариантах осуществления управление весом дополнительно включает низкокалорийную диету. В некоторых вариантах осуществления управление весом дополнительно включает программу регулярных физических

упражнений. В некоторых вариантах осуществления управление весом дополнительно включает как низкокалорийную диету, так и программу регулярных физических упражнений.

В некоторых вариантах осуществления пациент, нуждающийся в управлении весом, представляет собой пациента с начальным индексом массы тела  $\geq 40$ ;  $\geq 39$ ;  $\geq 38$ ;  $\geq 37$ ;  $\geq 36$ ;  $\geq 35$ ;  $\geq 34$ ;  $\geq 33$ ;  $\geq 32$ ;  $\geq 31$ ;  $\geq 30$ ;  $\geq 29$ ;  $\geq 28$ ;  $\geq 27$ ;  $\geq 26$ ;  $\geq 25$ ;  $\geq 24$ ;  $\geq 23$ ;  $\geq 22$ ;  $\geq 21$  или  $\geq 20$  кг/м<sup>2</sup>; и пациент необязательно имеет по меньшей мере одно или по меньшей мере два связанных с весом сопутствующих состояния.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее(ие) состояние(я), если присутствует, выбрано из гипертонии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во время сна.

Некоторые показания к применению настоящего изобретения.

В контексте настоящего изобретения соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтическая композиция могут быть использованы для модуляции активности связанных с GPR119-рецептором заболеваний, состояний и/или нарушений, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления модуляция активности рецептора GPR119 включает лечение связанного с GPR119-рецептором нарушения. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой состояние, улучшенное с помощью повышения секреции инкретина. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой состояние, улучшенное с помощью повышения уровня инкретина в крови. В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой ГПП-1. В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой ГИП. В некоторых вариантах осуществления инкретин представляет собой PYY.

В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой состояние, охарактеризованное с помощью низкой костной массы. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой неврологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой связанное с метаболизмом нарушение. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой сахарный диабет 2-го типа. В некоторых вариантах осуществления связанное с GPR119-рецептором нарушение представляет собой ожирение.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более состояний, охарактеризованных с помощью низкой костной массы, выбранных из остеопении, остеопороза, ревматоидного артрита, остеоартрита, периодонтита, атрофии альвеолярной костной ткани, остеотомии костной массы, детской идиопатической потери костной массы, болезни Педжета, потери костной массы вследствие метастатического рака, остеолитических поражений, искривления позвоночника и потери роста.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое нарушение выбрано из инсульта и болезни Паркинсона.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более связанных с метаболизмом нарушений, выбранных из сахарного диабета 1-го типа, сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним состояний, таких как, но не ограничиваясь ими, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, рестеноз после ангиопластики, заболевание периферических сосудов, перемежающаяся хромота, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), дислипидемия, постпрандиальная липемия, состояния нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), состояния нарушенной концентрации глюкозы в плазме натощак, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, гипертония, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, заболевание периферических артерий, диабетическая ретинопатия, макулярная дегенерация, катаракта, диабетическая нефропатия, гломерулосклероз, хроническая почечная недостаточность, диабетическая невропатия, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тромбоз, атеросклероз, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, инсульт, сосудистый рестеноз, гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, резистентность к инсулину, нарушенный метаболизм глюкозы, эректильная дисфункция, заболевания кожи и соединительной ткани, изъязвление стопы и язвенный колит, эндотелиальная дисфункция и нарушенная податливость сосудов.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более связанных с метаболизмом нарушений, выбранных из сахарного диабета, сахарного диабета 1-го типа, сахарного диабета 2-го типа, недостаточной толерантности к глюкозе, нарушенной толерантности к глюкозе, резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, дислипидемии, атеросклероза, инсульта, синдрома X, гипертонии, недостаточности панкреатических бета-клеток, недостаточности аргентафинных клеток, гликозурии, метаболического ацидоза, катаракты, диабетической нефропатии, диабетической невропатии, периферической невропатии, диабетической атеросклеротической болезни сердца, диабетического цереброваскулярного заболевания, диабетического заболевания периферических сосудов, диабетической ретинопатии, метабо-

лического синдрома, состояния, связанного с диабетом, инфаркта миокарда, нарушения способности к обучению, нарушения памяти, нейродегенеративного нарушения, состояния, улучшенного с помощью увеличения уровня ГПП-1 в крови у пациента с нейродегенеративным нарушением, эксайтотоксичного повреждения головного мозга, вызванного тяжелыми приступами эпилепсии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, связанного с прионами заболевания, инсульта, болезни двигательного нейрона, травматического повреждения мозга, повреждения спинного мозга и ожирения.

В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой сахарный диабет 2-го типа. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гиперлипидемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой гипертриглицеридемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой сахарный диабет 1-го типа. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой дислипидемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой синдром X. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой ожирение. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой метаболический синдром.

Используемый в настоящем описании термин "метаболический синдром" относится к набору факторов риска, которые делают пациента более восприимчивым к сердечно-сосудистому заболеванию и/или сахарному диабету 2-го типа. У пациента обнаруживают метаболический синдром, если пациент одновременно имеет три или более из следующих пяти факторов риска, как изложено Американской ассоциацией сердца и Национальным институтом болезней сердца, легких и крови: (1) повышенная окружность талии: у мужчин  $\geq 40$  дюймов (102 см), у женщин  $\geq 35$  дюймов (88 см); (2) повышенные уровни триглицеридов:  $\geq 150$  мг/дл; (3) пониженный уровень HDL ("хорошего") холестерина: у мужчин  $< 40$  мг/дл, у женщин  $< 50$  мг/дл; (4) повышенное кровяное давление:  $\geq 130/85$  мм рт.ст. и (5) повышенный уровень глюкозы натощак:  $\geq 100$  мг/дл.

Составы и композиции.

Составы могут быть получены с помощью любого подходящего способа, как правило, с помощью равномерного смешивания активного соединения(й) с жидкостями или мелкодисперсными твердыми носителями или обоими в необходимых пропорциях и затем в случае необходимости придания результирующей смеси желаемой формы.

Стандартные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, подходящие смачивающие агенты, таблетующие скользящие вещества и разрыхлители, можно использовать в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, пероральные препараты могут быть в форме сухого порошка, который может быть растворен в воде или другом подходящем жидком наполнителе перед использованием.

Дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные наполнители (включая пищевые масла), консерванты, и ароматизаторы, и красители, могут быть добавлены в жидкие препараты. Парентеральные лекарственные формы можно получить с помощью растворения соединения по изобретению в подходящем жидком наполнителе и стерилизованном посредством фильтрации раствора до заполнения и запечатывания в соответствующую вials или ампулу. Это всего лишь несколько примеров из множества соответствующих способов, хорошо известных в данной области техники для получения лекарственных форм.

Соединение по настоящему изобретению может быть составлено в фармацевтические композиции, используя методики, хорошо известные специалисту в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, за исключением упомянутых в настоящем описании, являются известными в данной области техники; например, см. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins (Editors: Gennaro et al.).

Хотя вполне возможно, что для применения при профилактике или лечении соединение изобретения можно вводить в альтернативном использовании в виде сырья или чистого химического вещества, однако предпочтительно представить соединение или активный ингредиент в качестве фармацевтического состава или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции, инсуффляции или с помощью трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри распределяют лекарственное средство с контролируемой скоростью, представляя лекарственное средство для абсорбции эффективным способом с минимальным разрушением лекарственного средства. Как правило, трансдермальные пластыри содержат непроницаемый защитный слой, одноразовый самоклеющийся материал и удаляемый защитный слой с высвобождением прокладки. Специалист в данной области техники сможет понять и оценить методики, подходящие для производства желаемого эффективного трансдермального пластыря, исходя из обязательных требований специалиста в данной области техники.

Соединения по изобретению вместе со стандартным адьювантом, носителем или разбавителем, та-

ким образом, могут быть помещены в форму фармацевтических составов и их единицы дозировки и в такой форме могут быть использованы в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы, заполненные тем же самым, все для перорального применения, в форме суппозитория для ректального введения или в форме стерильных инъекционных растворов для парентерального (включая подкожное) применения. Такие фармацевтические композиции и их единичные дозированные формы могут содержать стандартные ингредиенты в стандартных пропорциях с или без дополнительных активных соединений или компонентов, и такие единичные дозированные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента в соответствии с предполагаемым ежедневным диапазоном доз, который используется.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примеры таких единиц дозирования представляют собой капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензию со стандартными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, камедь, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрия карбоксиметилцеллюлоза; и со скользящими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить с помощью инъекции в качестве композиции, в которой, например, солевой раствор, декстрозу или воду можно использовать в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения по настоящему изобретению или их сольват, гидрат или физиологически функциональное производное можно использовать в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности как модуляторы рецептора GPR119. Термин "активный ингредиент", определенный в контексте "фармацевтической композиции", относится к компоненту фармацевтической композиции, который обеспечивает основной фармакологический эффект в отличие от "неактивного ингредиента", который обычно не предоставляет фармацевтического эффекта.

Доза при использовании соединений по настоящему изобретению может варьироваться в широких пределах и, как принято, известна лечащему врачу, она должна быть рассчитана с учетом индивидуальных условий в каждом отдельном случае. Она зависит, например, от характера и тяжести заболевания, подлежащего лечению, от состояния пациента, от применяемого соединения или от острого или хронического течения заболевания, которое лечат или проводят профилактику, или от дополнительных активных соединений, которые вводят в дополнение к соединениям по настоящему изобретению. Типичные дозы по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг, от 0,001 до приблизительно 500 мг, от 0,001 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 0,001 до 100 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 50 мг и от приблизительно 0,001 до приблизительно 25 мг. Многократные дозы можно вводить в течение дня, особенно когда относительно большие количества считаются необходимыми, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от пациента и по усмотрению лечащего врача или лица, осуществляющего уход, может быть необходимо отклониться вверх или вниз от доз, описанных в настоящем документе.

Количество активного ингредиента или его активной соли или производного, необходимое для применения при лечении, будет меняться не только с определенной выбранной солью, но также с путем введения, характером состояния, подлежащего лечению, и с возрастом и состоянием пациента и в конечном итоге будет на усмотрение лечащего врача или клинического врача. Обычно специалист в данной области техники понимает, как экстраполировать данные *in vivo*, полученные на модельной системе, как правило, на модели животных, в другом случае, такой как модель человека. В некоторых случаях эти экстраполяции могут быть основаны просто на весе модели животного по сравнению с другим весом, например млекопитающего, предпочтительно человека, однако чаще всего эти экстраполяции не просто основываются на весе, а скорее включают различные факторы. Типичные факторы включают тип, возраст, вес, пол, режим питания и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические соображения, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили определенного используемого соединения или система доставки лекарственных средств, которая используется, или острое или хроническое течение заболевание, которое лечат или проводят профилактику, или дополнительные активные соединения, которые вводят в дополнение к соединениям по настоящему изобретению и как часть комбинации лекарственного средства. Режим дозирования для лечения состояния заболевания с помощью соединений и/или композиций по данному изобретению выбирают в соответствии с различными факторами, как приведено выше. Таким образом, используемый фактический режим дозирования может варьироваться в широких пределах и, следовательно, может отличаться от предпочтительного режима дозирования, и специалисту в данной области техники будет очевидно, что дозировка и режим дозирования вне этих типичных диапазонов могут быть прове-

рены и в соответствующих случаях могут быть использованы в способах по данному изобретению.

Желаемая доза может быть удобно представлена в виде единичной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие временные интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день. Поддоза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, на число дискретных свободно расположенных с интервалами введений. Суточная доза может быть разделена, особенно при относительно больших вводимых количествах, по усмотрению на несколько, например 2, 3 или 4, частей для введения. В соответствующем случае в зависимости от индивидуального поведения она может отклоняться вверх или вниз от указанной суточной дозы.

Соединения по настоящему изобретению могут вводить в широком разнообразии пероральных и парентеральных лекарственных форм. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что следующие лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента или соединения по изобретению, или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат соединения по изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению выбранный подходящий фармацевтически приемлемый носитель может быть или твердым веществом, жидкостью, или их смесью. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может быть одним или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, вкусовые добавки, солубилизаторы, скользящие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, разрыхлители, таблетки или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент в соответствующих пропорциях смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, и спрессовывают в желаемую форму и размер. Порошки и таблетки могут содержать различные процентные количества активного соединения. Характерное количество в порошке или таблетке может содержать от 0,5 до приблизительно 90% активного соединения; однако специалист в данной области техники будет знать, когда необходимы количества за пределами данного диапазона. Подходящие носители для порошков и таблеток представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и подобное. Термин "препарат" относится к составу активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивая капсулу, в которой активный компонент с или без носителей окружен носителем, который, таким образом, находится в сочетании с ним. Подобным образом включены облатки и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки могут быть использованы в качестве твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиторий легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют и в нем равномерно диспергируют активный компонент, как при перемешивании. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы подходящего размера, охлаждают и таким образом отверждают.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиторий, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как целесообразные.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Например, препараты в жидкой форме для парентеральных инъекций могут быть составлены в виде растворов в водном полиэтиленгликолевом растворе. Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, можно получить в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при получении инъекционных лекарственных средств.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, могут быть составлены для парентерального введения (например, с помощью инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть представлены в форме единицы дозирования в ампулах, предварительно заполненных шприцах, инфузии небольшого объема или в многодозных контейнерах с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных наполнителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка, полученного с помощью асептического выделения стерильного

твердого вещества или с помощью лиофилизации из раствора для разбавления подходящим наполнителем, например стерильной, апиrogenной водой перед использованием.

Водные составы, подходящие для перорального применения, могут быть получены с помощью растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизирующих агентов и загущающих агентов по желанию.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены с помощью диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед использованием в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Данные препараты могут содержать в дополнение к активному компоненту красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, синтетические и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загущающие агенты, солюбилизующие агенты и подобное.

Для местного введения в эпидермис соединения в соответствии с изобретением могут быть получены в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря.

Мази и кремы могут быть получены, например, на водной или масляной основе с добавлением подходящих загущающих агентов и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны могут быть получены на водной или масляной основе и также обычно будут содержать один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов и красителей.

Составы, подходящие для местного введения в полость рта, включают пастилки, содержащие активный агент с ароматизированной основой, обычно сахарозой и камедью или трагантом; пастилки, содержащие активный ингредиент с инертной основой, такой как желатин и глицерин или сахароза и акация; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии вводят непосредственно в полость носа с помощью стандартных средств, например флаконом-капельницей, пипеткой или распылителем. Составы могут быть представлены в форме единичной или нескольких доз. В последнем случае флакона-капельницы или пипетки, это может быть достигнуто путем введения пациенту соответствующего предварительно определенного объема раствора или суспензии. В случае распыления это может быть достигнуто, например, с помощью изменения распыления насоса для впрыскивания.

Введение в дыхательные пути также может быть достигнуто с помощью аэрозольного состава, в котором активный ингредиент обеспечивают в находящейся под давлением упаковке с подходящим пропеллентом. Если соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие их, вводят в виде аэрозолей, например в виде назальных аэрозолей или с помощью ингаляции, это можно осуществить, например используя спрей, небулайзер, небулайзер с насосом, ингалятор, дозирующий ингалятор или ингалятор сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений по настоящему изобретению в виде аэрозоля можно получить с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Для их получения могут применять, например, растворы или дисперсии соединений по настоящему изобретению в воде, смесях вода/спирт или подходящих солевых растворах, используя стандартные добавки, например бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, усилители абсорбции для повышения биодоступности, солюбилизаторы, диспергирующие вещества и другие и в случае необходимости стандартные пропелленты, включая, например, диоксид углерода, ХФУ, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан; и подобное. Аэрозоль также может удобно содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно контролировать путем предоставления дозирующего клапана.

В составах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные составы, соединение обычно имеет небольшой размер частиц, например порядка 10 мкм или менее. Такой размер частиц можно получить с помощью способов, известных в данной области техники, например с помощью тонкого измельчения. При желании можно использовать составы, приспособленные для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты можно обеспечить в форме сухого порошка, например порошкообразная смесь соединения с подходящим порошкообразным основанием, таким как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (ПВП). Удобно порошкообразный носитель образует гель в носовой полости. Порошкообразная композиция может быть представлена в единичной форме дозирования, например в капсулах или картриджах, например желатиновых или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в единичных дозированных формах. В такой форме препарат разделен на единицы доз, содержащие соответствующие количества активного компонента. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки

в виалах или ампулах. Кроме того, единичная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или пастилку самостоятельно, или она может быть соответствующим числом любой из них в упакованном виде.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения представляют собой предпочтительные композиции.

Соединения в соответствии с изобретением могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Типичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изэтиновую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и подобное. Некоторые соединения по настоящему изобретению, которые содержат функциональную группу карбоновой кислоты, могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, полученные из органических оснований. Типичные металлы включают, но не ограничиваются ими, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и подобные. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый металл представляет собой натрий. Типичные органические основания включают, но не ограничиваются ими, бензатин ( $N^1, N^2$ -добензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил-4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат) и подобные. Некоторые фармацевтически приемлемые соли перечислены в Berge, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Кислотно-аддитивные соли можно получить как прямые продукты синтеза соединения. В качестве альтернативы свободное основание можно растворить в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделить с помощью испарения растворителя или иначе отделения соли и растворителя. Соединения данного изобретения могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить путем быстрого растворения или медленного высвобождения композиции, в которой композиция включает биологически разлагаемое быстрое растворение или медленное высвобождение носителя (такого как полимерный носитель и подобное) и соединения по изобретению. Быстрое растворение или медленное высвобождение носителей хорошо известны в данной области техники и используются для образования комплексов, которые захватывают в себя активное соединение(я) и/или быстро или медленно разрушаются/растворяются в подходящей среде (например, водной, кислой, основной и т.д.). Такие частицы являются пригодными, потому что они разрушаются/растворяются в жидкостях организма и высвобождают в нем активное соединение(я). Размер частиц соединения по настоящему изобретению, носителя или любого эксципиента, используемого в такой композиции, может быть оптимально установлен с помощью методик, известных специалисту в данной области техники.

Размер частиц может играть важную роль в составе. Уменьшение размера частиц можно использовать для изменения физических характеристик. Уменьшение размера частиц увеличивает как число частиц, так и величину площади поверхности на единицу объема. Увеличенная площадь поверхности может улучшить скорость растворения и, следовательно, растворимость. Кроме того, уменьшение размера частиц может улучшить желудочно-кишечную абсорбцию менее растворимых соединений. Уменьшение размера частиц можно получить с помощью любого из способов, известных в данной области техники, например осаждения/кристаллизации, измельчения (уменьшение размера с помощью механического способа) и подобное, см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Соединения по настоящему изобретению можно превратить в "пролекарства". Термин "пролекарства" относится к соединениям, которые были модифицированы с помощью определенных химических групп, известных в данной области техники, и при введении пациенту данные группы подвергаются биотрансформации для получения исходного соединения. Пролекарства, таким образом, можно рассматривать как соединения по изобретению, содержащие одну или более специализированных нетоксичных защитных групп, используемых временно для изменения или удаления свойства соединения. В одном общем аспекте подход "пролекарства" используют для облегчения пероральной абсорбции. Всестороннее обсуждение приводится в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ получения фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", включающий смешивание по меньшей мере

одного соединения в соответствии с любым соединением из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, вместе по меньшей мере с одним известным фармацевтическим агентом, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемым носителем.

Следует отметить, что, когда используют модуляторы рецептора GPR119 в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, они не предназначены для применения только на людях, но также и на отличных от человека млекопитающих. Последние достижения в области здравоохранения животных предписывают, что дано рассмотрение для применения активных агентов, таких как модуляторы рецептора GPR119, для лечения связанного с рецептором GPR119 заболевания или нарушения у домашних животных [например, кошек, собак и т.д.] и у домашнего скота (например, лошадей, коров и т.д.). Специалист в данной области техники ясно понимает пригодность таких соединений в таких условиях.

Гидраты и сольваты.

Следует понимать, когда используется фраза "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или фраза "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат", когда относится к соединениям, описанным в настоящем документе, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений, так же как фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединений. Следует также понимать, когда используется фраза "фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты" или фраза "фармацевтически приемлемый сольват или гидрат", когда относится к солям, описанным в настоящем документе, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать как активный компонент или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемый сольват или гидрат. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединений, описанных в настоящем документе, и их солей найдут применение в качестве интермедиатов при получении фармацевтических композиций. Типичные методики получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов за исключением упомянутых в настоящем описании являются хорошо известными специалисту в данной области техники; см., например, pages 202-209 of K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно, один из аспектов настоящего изобретения относится к способам введения гидратов и сольватов соединений, описанных в настоящем документе, и/или их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть выделены и охарактеризованы с помощью способов, известных в данной области техники, таких как термогравиметрический анализ (ТГА), ТГА-масс-спектрометрия, ТГА-ИК-спектрометрия, порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), титрование по методу Карла-Фишера, дифракция рентгеновских лучей с высоким разрешением и подобное. Существует несколько коммерческих структур, которые обеспечивают быстрые и эффективные услуги для идентификации сольватов и гидратов в рабочем порядке. Примеры компаний, предлагающих данные услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Полиморфные и псевдополиморфные модификации.

Полиморфизм представляет собой способность вещества существовать в виде двух или более кристаллических фаз, которые имеют различные структуры и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Полиморфные модификации проявляют одинаковые свойства в жидком или газообразном состоянии, но они ведут себя по-другому в твердом состоянии.

Кроме того, однокомпонентные полиморфные модификации, лекарственные средства могут также существовать в виде солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать АФИ в качестве хозяина и молекулы растворителя или воды соответственно в качестве гостей. Аналогично, когда соединение-гость представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, результирующую форму часто называют сокристаллом. Соли, сольваты, гидраты и сокристаллы могут также проявлять полиморфизм. Кристаллические фазы, которые делят один одинаковый АФИ в качестве хозяина, но отличаются по отношению к своим гостям, могут быть отнесены к псевдополиморфным модификациям друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя кристаллизации в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворитель кристаллизации представляет собой воду, называются гидраты. Поскольку вода является составной частью атмосферы, гидраты лекарственных средств могут быть образованы довольно легко. Например, Stahly недавно опубликовал анализ полиморфных модификаций 245 соединений, состоящих из "широкого разнообразия структурных типов", который выявил приблизительно 90% соединений, имеющих несколько твердых форм. В целом, приблизительно половина соединений были полиморфными модификациями, часто имеющими от одной до трех форм. Приблизительно одна треть соединений образовывали гидраты, и приблизительно одна треть образовывали сольваты. Данные анализа сокристаллов 64 соединений показали, что 60% образовывали сокристаллы, отличные от гидратов или сольватов. (G.P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026.)

Комбинированная терапия.

Соединение по изобретению могут вводить в качестве единственного активного фармацевтического агента (т.е. монотерапия) или оно может быть использовано в комбинации с одним или более фармацевтическими агентами (т.е. комбинированная терапия), такими как известные противодиабетические агенты, или вводимые вместе, или раздельно, для лечения заболеваний, состояний и нарушений, описанных в настоящем документе. Следовательно, другой аспект настоящего изобретения охватывает способы лечения связанного с метаболизмом нарушения, включая связанное с весом нарушение, такое как ожирение, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата в комбинации с одним или более фармацевтическими агентами, такими как противодиабетические агенты, как описано в настоящем документе.

В соответствии с настоящим изобретением комбинацию можно использовать с помощью смешивания соответствующих активных компонентов, соединения формулы (Ia) и фармацевтического агента, или вместе, или раздельно, необязательно с физиологически приемлемым носителем, эксципиентом, связующим агентом, разбавителем и т.д., как описано в настоящем документе, и введения смеси или смесей или перорально, или не перорально в виде фармацевтической композиции(й). Когда соединения формулы (Ia) вводят в виде комбинированной терапии с другим активным соединением, соединения формулы (Ia) и фармацевтический агент могут быть составлены в виде отдельных фармацевтических композиций, полученных в одно и то же время или в разное время; или соединения формулы (Ia) и фармацевтический агент могут быть составлены вместе в виде единичной формы дозирования.

Подходящие фармацевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают агенты против ожирения, такие как ингибиторы секреции аполипопротеина-В/микросомального белка-переносчика триглицеридов (apo-B/MTP); агонисты MCR-4, агонисты холецистокинина-А (ССК-А); ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (например, сибутрамин); симпатомиметические средства; агонисты  $\beta$ 3-адренергического рецептора; агонисты дофамина (например, бромкриптин); аналоги рецептора меланоцит-стимулирующего гормона; антагонисты каннабиноидного рецептора 1 [например, SR141716: N-(пиперидин-1-ил)-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид]; антагонисты меланиноконцентрирующего гормона; лептин (ОВ-протеин); аналоги лептина; агонисты рецептора лептина; антагонисты галанина; ингибиторы липазы (такие как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат); аноректические вещества (такие как агонист бомбезина); антагонисты нейропептида-У; тиромиметические агенты; дегидроэпиандростерон или его аналог; агонисты или антагонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты рецептора орексина; антагонисты урокортин связывающего белка; агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1); цилиарные нейротрофические факторы (такие как Axokine™, доступный от Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH); человеческие агути-связанные протеины (AGRP); антагонисты рецептора грелина; антагонисты или обратные агонисты гистаминового 3 рецептора (H3R); агонисты рецептора нейромедина U; норадренергические аноректические вещества (например, фентермин, мазиндол и подобные); препараты для подавления аппетита (например, бупропион) и агонисты 5-HT<sub>2c</sub> (например, лоркасерин).

Другие агенты против ожирения, включая агенты, изложенные ниже, хорошо известны или будут легко очевидны с учетом настоящего раскрытия специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления агенты против ожирения выбирают из группы, состоящей из орлистата, сибутрамина, бромкриптина, эфедрина, лептина, псевдоэфедрина и лоркасерина. В дополнительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и комбинированные терапии вводят в сочетании с физическими упражнениями и/или низкокалорийной диетой.

Следует понимать, что объем комбинированной терапии с использованием соединений по настоящему изобретению с агентами против ожирения, аноректическими веществами, веществами для подавления аппетита и связанными с ними агентами не ограничивается перечисленным выше, но включает по существу любую комбинацию с любым фармацевтическим агентом или фармацевтической композицией, пригодными для лечения пациентов с избыточным весом и ожирением.

Следует понимать, что объем комбинированной терапии с использованием соединений по настоящему изобретению с другими фармацевтическими агентами не ограничивается перечисленным в настоящем описании, выше или ниже, но включает по существу любую комбинацию с любым фармацевтическим агентом или фармацевтической композицией, пригодными для лечения заболеваний, состояний или нарушений, которые связаны с метаболическими нарушениями.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способы лечения заболеваний, нарушения, состояния или его осложнения, как описано в настоящем документе, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения формулы (Ia) в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из сульфонилмочевин (например, толбутамид (Ориназа); ацетогексамид (Димелор); толазамид (Толиназе); хлорпропамид (Диабинеэ); глипизид (Глюкотрол); глибурид (Диабета, Микроназа, Глиназа); глимепирид (Амарил); гликлазид (Диамикрон) и сульфонилмочевины, известные в

данной области техники); меглитинидов (например, репаглинид (Прандин), натеглинид (Старликс), митиглинид и другие меглитиниды, известные в данной области техники); бигуанидов (например, феноформин, метформин, буформин и бигуаниды, известные в данной области техники); ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол и ингибиторы альфа-глюкозидазы, известные в данной области техники); агонистов тиазолидиндионов-рецепторов- $\gamma$ , активируемых пролифератором пероксисом (т.е. PPAR- $\gamma$ ) (например, росиглитазон (Авандия), пиоглитазон (Актос), троглитазон (Резулин), ривоглитазон, циглитазон и тиазолидиндионы, известные в данной области техники); инсулина и аналогов инсулина; противодиабетических пептидных аналогов (например, эксенатид, лираглутид, таспоглутид и противодиабетические пептидные аналоги, известные в данной области техники); ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, розувастатин, правастатин и его натриевая соль, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин, розувастатин, питавастатин, правастатин и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, известные в данной области техники); лекарственных средств для снижения уровня холестерина (например, фибраты, которые включают безафибрат, беклобрат, бинифибрат, ципрофибрат, клинофибрат, клофибрат, клофибровую кислоту, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, никофибрат, пирифибрат, ронифибрат, симфибрат, теофибрат и другие фибраты, известные в данной области техники; секвестранты желчных кислот, которые включают холестирамин, колестипол и подобные; и ниацин); антитромбоцитарных средств (например, аспирин и антагонисты рецептора аденозиндифосфата, которые включают клопидогрел, тиклопидин и подобные); ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, алацеприл, делаприл, рамиприл, лизиноприл, имидаприл, беназеприл, церонаприл, цилазаприл, эналаприлат, фозиноприл, мовелтоприл, периндоприл, квинаприл, спираприл, темокаприл, трандолаприл и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, известные в данной области техники); антагонистов рецептора ангиотензина II [например, лозартан (и форма калиевой соли) и другие антагонисты рецептора ангиотензина II, известные в данной области техники]; адипонектина; ингибиторов синтеза сквалена (например, (S)- $\alpha$ -[бис[2,2-диметил-1-оксопропокси]метокси]фосфинил]-3-феноксibenзолбутансульфоная кислота, моно-калиевая соль (BMS-188494) и другие ингибиторы синтеза сквалена, известные в данной области техники; и подобные. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические агенты вводят раздельно. В дополнительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и фармацевтические агенты вводят одновременно.

Подходящие фармацевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, агонисты амилина (например, прамлинтид); стимуляторы секреции инсулина (например, агонисты ГПП-1, эксендин-4 и инсулинотропин (NN2211)); ингибиторы ацил КоА-холестерин-ацетилтрансферазы (например, эзетимиб, эфлудимиб и другие ингибиторы ацил КоА-холестерин-ацетилтрансферазы, известные в данной области техники); ингибиторы абсорбции холестерина (например, эзетимиб, памаквезид и другие ингибиторы абсорбции холестерина, известные в данной области техники); ингибиторы белка-переносчика холестерилового эфира (например, CP-529414, JTT-705, CETi-1 и другие ингибиторы белка-переносчика холестерилового эфира, известные в данной области техники); ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (например, имплитапид и другие ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов, известные в данной области техники); модуляторы холестерина (например, NO-1886 и другие модуляторы холестерина, известные в данной области техники); модуляторы желчных кислот (например, GT103-279 и другие модуляторы желчных кислот, известные в данной области техники); модуляторы инсулинового сигнального пути; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы (PTPase); не низкомолекулярные миметики и ингибиторы глутамин-фруктозо-6-фосфат амидотрансферазы (GFAT); соединения, влияющие на регулирующую выработку глюкозы в печени; ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase); ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы (F-1,6-BPase); ингибиторы гликогенфосфорилазы (GP); антагонисты рецептора глюкагона; ингибиторы фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK); ингибиторы киназы пируватдегидрогеназы (PDHK); усилители чувствительности к инсулину; усилители секреции инсулина; ингибиторы опорожнения желудка;  $\alpha_2$ -адренергические антагонисты; агонисты рецептора ретиноида X (RXR); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-IV) и подобное.

Трехсоставные комбинации.

Некоторые аспекты настоящего изобретения включают соединения формулы (Ia), которые можно использовать в любом из способов, фармацевтических продуктах, применениях, соединениях и фармацевтических агентах, как описано в настоящем документе, в комбинации с двумя различными фармацевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления два различных фармацевтических агента выбраны из любых фармацевтических агентов или классов фармацевтических агентов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления два различных фармацевтических агента выбраны из: ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, аналога инсулина, сульфонилмочевины, ингибитора SGLT2, меглитинида, тиазолидиндиона и противодиабетического пептидного аналога. В некоторых вариантах осуществления два различных фармацевтических агента включают каждую комбинацию, вы-

бранную из фармацевтических агентов следующих групп: ингибитора ДПП-IV, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, сульфонилмочевины и ингибитора SGLT2.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений следующей группы и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов: ингибитора ДПП-IV, выбранного из:

3 (R) -амино-1- [3- (трифторметил) -5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиазин-7-ил] -4- (2, 4, 5-трифторфенил) бутан-1-она; 1- [2- (3-гидроксиадамант-1-иламино) ацетил] пирролидин-2 (S) -карбонитрила; (1S, 3S, 5S) -2- [2 (S) -амино-2- (3-гидроксиадамантан-1-ил) ацетил] -2-азабицикло [3.1.0] гексан-3-карбонитрила; 2- [6- [3 (R) -аминопиперидин-1-ил] -3-метил-2, 4-диоксо-1, 2, 3, 4-тетрагидропиримидин-1-илметил] бензонитрила; 8- [3 (R) -аминопиперидин-1-ил] -7- (2-бутинил) -3-метил-1- (4-метилхиназолин-2-илметил) ксантина; 1- [N- [3 (R) -пирролидинил] глицил] пирролидин-2 (R) -ил бороновой кислоты; 4 (S) -фтор-1- [2- [ (1R, 3S) -3- (1H-1, 2, 4-триазол-1-илметил) циклопентиламино] ацетил] пирролидин-2 (S) -карбонитрила; 1- [ (2S, 3S, 11bS) -2-амино-9, 10-диметокси-2, 3, 4, 6, 7, 11b-гексагидро-1H-пиридо [2, 1-а] изохинолин-3-ил] -4 (S) - (фторметил) пирролидин-2-она; (2S, 4S) -2-циано-4-фтор-1- [ (2-гидрокси-1, 1-диметил) этиламино] ацетилпирролидина; 8- (цис-гексагидро-пирроло [3, 2-b] пиррол-1-ил) -3-метил-7- (3-метил-бут-2-енил) -1- (2-оксо-2-фенилэтил) -3, 7-дигидро-пурин-2, 6-диона; 1- ( (3S, 4S) -4-амино-1- (4- (3, 3-дифторпирролидин-1-ил) -1, 3, 5-триазин-2-ил) пирролидин-3-ил) -5, 5-дифторпиперидин-2-она; (R) -2- ( (6- (3-аминопиперидин-1-ил) -3-метил-2, 4-диоксо-3, 4-дигидропиримидин-1 (2H) -ил) метил) -4-фторбензонитрила; 5- ( (S) -2- [2- ( (S) -2-циано-пирролидин-1-ил) -2-оксо-этиламино] -пропил) -5- (1H-тетразол-5-ил) -10, 11-дигидро-5H-дибензо [a, d] циклогептен-2, 8-дикарбоновой кислоты бис-диметиламида; ( (2S, 4S) -4- (4- (3-метил-1-фенил-1H-пиазол-5-ил) пиперазин-1-ил) пирролидин-2-ил) (тиазолидин-3-ил) метанона; (2S, 4S) -1- [2- [ (4-этоксикарбонилбицикло [2.2.2] окт-1-ил) амино] ацетил] -4-фторпирролидин-2-карбонитрила; 6- [ (3R) -3-амино-пиперидин-1-ил] -5- (2-хлор-5-фтор-бензил) -1, 3-диметил-1, 5-дигидро-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диона; 2- ( {6- [ (3R) -3-амино-3-метилпиперидин-1-ил] -1, 3-диметил-2, 4-диоксо-1, 2, 3, 4-тетрагидро-5H-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил} метил) -4-фторбензонитрила; (2S) -1- { [2- (5-метил-2-фенил-оксазол-4-ил) -этиламино] -ацетил} -пирролидин-2-карбонитрила; (2S) -1- { [1, 1-диметил-3- (4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил) -пропиламино] -ацетил} -пирролидин-2-карбонитрила; (3, 3-дифторпирролидин-1-ил) - ( (2S, 4S) -4- (4- (пиримидин-2-ил) пиперазин-1-ил) пирролидин-2-ил) метанона; (2S, 4S) -1- [ (2S) -2-амино-3, 3-бис (4-фторфенил) пропаноил] -4-фторпирролидин-2-карбонитрила; (2S, 5R) -5-этинил-1- {N- (4-метил-1- (4-карбоксо-пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) глицил} пирролидин-2-карбонитрила; и (1S, 6R) -3- { [3- (трифторметил) -5, 6-дигидро [1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] пиазин-7 (8H) -ил] карбонил} -6- (2, 4, 5-трифторфенил) циклогекс-3-ен-1-амина;

бигуанида, выбранного из фенформина ((фенилэтил)бигуанид); метформина (диметилбигуанид);

буформина (бутилбигуанид); и

прогуанила (1-(п-хлорфенил)-5-изопропилбигуанид); ингибитора альфа-глюкозидазы, выбранного из акарбозы ((2R,3R,4R,5R)-4-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-дигидрокси-6-метил-5-((1S,4R,5S,6S)-4,5,6-тригидрокси-3-(гидроксиметил)циклогекс-2-ениламино)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-2,3,5,6-тетрагидроксигексанал);

миглитола ((2R,3R,4R,5S)-1-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол); и

воглибозы ((1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-дигидроксипропан-2-иламино)-1-(гидроксиметил)циклогексан-1,2,3,4-тетраол);

аналога инсулина, выбранного из NPH инсулина (также известного как Хумулин Н, Новолин Н, NPH Илетин II и инсулин-изофан);

инсулина лизпро (28В-L-лизин-29В-L-пролин-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин);

инсулина аспарт (28В-L-аспарагиновая кислота-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин); и

инсулина глужизина (3В-L-лизин-29В-L-глутаминовая кислота-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин);

сульфонилмочевины, выбранной из толбутамида (Ориназа, N-(бутилкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид);

ацетогексамида (Димелор, 4-ацетил-N-(циклогексилкарбамоил)бензолсульфонамид);

толазамида (Толиназе, N-(азепан-1-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид);

хлорпропамида (Диабенец, 4-хлор-N-(пропилкарбамоил)бензолсульфонамид);

глипизид (Глюкотрол, N-(4-{N-(циклогексилкарбамоил)сульфамоил)фенэтил)-5-метилпиразин-2-карбоксамид);

глибенкламида, также известного как глибурид (Диабета, Микроназа, Глиназа, 5-хлор-N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамоил)фенэтил)-2-метоксибензамид);

глимепирида (Амарил, 3-этил-4-метил-N-(4-(N-((1г,4г)-4-метилциклогексилкарбамоил)-сульфамоил)фенэтил)-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксамид); и

гликлазида (Диамикрон, N-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид);

ингибитора SGLT2, выбранного из дапаглифлозина ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксibenзил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триол);

ремоглифлозина (этил((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(4-(4-изопропоксибензил)-1-изопропил-5-метил-1Н-пиразол-3-илокси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метилкарбонат);

ASP1941, канаглифлозина ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триол);

ISIS 388626; серглифлозина (этил ((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(2-(4-метоксибензил)фенокси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метилкарбонат);

AVE2268 ((2R,3S,4S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-(2-(4-метоксибензил)тиофен-3-илокси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триол), BI10773, CSG453; и LX4211;

меглитинида, выбранного из репаглинида (Прандин, (S)-2-этокси-4-(2-(3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)фенил)бутиламино)-2-оксоэтил)бензойная кислота);

натеглинида (Старликс, (R)-2-((1г,4R)-4-изопропилциклогексанкарбоксамидо)-3-фенилпропионовая кислота); и

митиглинида ((S)-2-бензил-4-((3aR,7aS)-1Н-изоиндол-2(3Н,3aН,4Н,5Н,6Н,7Н,7aН)-ил)-4-оксобутановая кислота);

тиазолидиндиона, выбранного из росиглитазона (Авандия, 5-(4-(2-(метил(пиридин-2-ил)амино)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион);

пиоглитазона (Актос, 5-(4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион); троглитазона (Резулин, 5-(4-((6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион);

ривоглитазона (5-(4-((6-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)меткси)бензил)тиазолидин-2,4-дион); и

циглитазона (5-(4-((1-метилциклогексил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион); и

противодиабетического пептидного аналога, выбранного из эксенатида, лираглутида и таспоглутида.

В некоторых вариантах осуществления два различных фармацевтических агента включают каждую комбинацию, выбранную из фармацевтических агентов следующей группы: ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, алоглиптина, линаглиптина, фенформина, метформина, буформина, акарбозы, миглитола, воглибозы, толбутамида, ацетогексамида, толазамида, хлорпропамида, глипизид, глибенкламида, глимепирида, гликлазида, дапаглифлозина, ремоглифлозина и серглифлозина.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV.

Дипептидилпептидаза IV (ДПП-IV, ЕС 3.4.14.5) обладает каталитической активностью в отношении широкого диапазона пептидных субстратов, которые включают пептидные гормоны, нейропептиды и

хемокины. Инкретины глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), которые стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и иначе обеспечивают гомеостаз глюкозы в крови, быстро расщепляются ДПП-IV в положении-2 аланина, приводя к инактивации их биологической активности. Пептид YY (РYY) представляет собой пептид кишечника, который был непосредственно связан с модуляцией чувства сытости (Chaudhri et al., *Annu Rev Physiol* (2008), 70:239-255). РYY высвобождается в кровообращение в качестве РYY1-36 и РYY<sub>3-36</sub> (Eberlein et al., *Peptides* (1989), 10:797-803). РYY<sub>3-36</sub> формируется из РYY1-36 путем расщепления ДПП-IV N-концевых остатков Туг и Про. Как фармакологическое, так и генетическое ослабление активности ДПП-IV связано с повышенным действием инкретина, повышенным уровнем инсулина и пониженным уровнем глюкозы в крови *in vivo*. Было показано, что генетическое ослабление активности ДПП-IV обеспечивает устойчивость к ожирению и повышение чувствительности к инсулину. Было показано, что ингибиторы ДПП-IV являются пригодными в качестве терапевтических средств, например пероральное введение вилдаглиптина (1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрил) или ситаглиптина (3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он) пациентам, страдающим от сахарного диабета 2-го типа, как было обнаружено, снижает уровень глюкозы в крови натощак и постпрандиальный прирост уровня глюкозы в крови в связи со значительно уменьшенными уровнями HbA<sub>1c</sub>. Для обзора о применении ингибиторов ДПП-IV для лечения сахарного диабета 2-го типа дается ссылка на следующие публикации:

(1) H.-U. Demuth, et al., "Type 2 diabetes-therapy with DPP-IV inhibitors", *Biochim. Biophys. Acta*, 1751:33-44 (2005); и

(2) K. Augustyns, et al., "Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases: DPP-IV inhibitors as a novel approach for the treatment of type 2 diabetes", *Expert Opin. Ther. Patents*, 15:1387-1407 (2005).

Соответственно, подходящие фармацевтические агенты включают ингибиторы ДПП-IV, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению дозированные или раздельно, или вместе. Ингибиторы ДПП-IV хорошо известны в данной области техники или могут быть легко идентифицированы, и их биологическая активность *in vitro* определяется, используя любое число доступных способов, например, O'Brien, M., Daily, B., Schurria, M., "Assay for DPP-IV activity using a homogeneous, luminescent method", *Cell Notes*, Issue 11, 2005; см. также the DPP-IV-Glo™ Protease Assay Technical Bulletin #TB339.

Примеры ингибиторов ДПП-IV описаны в Villhauer et al., *J. Med. Chem.* (2003), 46:2774-2789, for LAF237; Ahren et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2004), 89:2078-2084; Villhauer et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45:2362-2365 for NVP-DPP728; Ahren et al., *Diabetes Care* (2002), 25:869-875 for NVP-DPP728; Peters et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2004), 14:1491-1493; Caldwell et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2004), 14:1265-1268; Edmondson et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2004), 14:5151-5155; и Abe et al., *J. Nat. Prod.* (2004), 67:999-1004.

Определенные примеры ингибиторов ДПП-IV включают, но не ограничиваются ими, дипептидные производные или дипептидные миметики, такие как аланин-пирролидид, изолейцин-тиазолидид и псевдосубстрат IV-валил-пролил, О-бензоил-гидроксиламин, как описано, например, в патенте США № 6303661.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более ингибиторов ДПП-IV, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, найденных в патентах США № 6869947, 6867205, 6861440, 6849622, 6812350, 6803357, 6800650, 6727261, 6716843, 6710040, 6706742, 6645995, 6617340, 6699871, 6573287, 6432969, 6395767, 6380398, 6303661, 6242422, 6166063, 61100234 и 6040145.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более ингибиторов ДПП-IV, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, найденных в патентах США:

2005059724, 2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804,  
 2005004205, 2004259903, 2004259902, 2004259883, 2004254226,  
 2004242898, 2004229926, 2004180925, 2004176406, 2004138214,  
 2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587,  
 2004082570, 2004077645, 2004072892, 2004063935, 2004034014,  
 2003232788, 2003225102, 2003216450, 2003216382, 2003199528,  
 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802, 2003130281,  
 2003130199, 2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077,  
 2003100563, 2003087950, 2003078247, 2002198205, 2002183367,  
 2002103384, 2002049164 и 2002006899.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более ингибиторов ДПП-IV, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, найденных в международных заявках на патент:

WO 2005/087235, WO 2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828, WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO 2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 05/19168, WO 05/12312, WO 05/12308, WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO 04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO 04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO 04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO 04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO 04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO 04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO 04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO 04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO 03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448, WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO 03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO 03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO 03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO 03/22 871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541, WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763, WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259 и WO 91/16339.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более ингибиторов ДПП-IV, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, найденных в патентных публикациях:

EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061, EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, CA 2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128, DD 296075, DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, FR 2824825, FR 2822826, JP 2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP 2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616, JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078 и JP 1993508624.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV имеет  $IC_{50}$  менее чем приблизительно 10 мкМ, менее чем приблизительно 1 мкМ, менее чем приблизительно 100 нМ, менее чем приблизительно 75 нМ, менее чем приблизительно 50 нМ, менее чем приблизительно 25 нМ, менее чем приблизительно 20 нМ, менее чем приблизительно 15 нМ, менее чем приблизительно 10 нМ, менее чем приблизительно 5 нМ, менее чем приблизительно 4 нМ, менее чем приблизительно 3 нМ, менее чем приблизительно 2 нМ или менее чем приблизительно 1 нМ в любом одном из исследований ингибитора ДПП-IV, известных в данной области техники, включая исследования в ссылках, раскрытых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV имеет  $IC_{50}$  менее чем приблизительно 50 нМ, менее чем приблизительно 25 нМ, менее чем приблизительно 20 нМ, менее чем приблизительно 15 нМ, менее чем приблизительно 10 нМ, менее чем приблизительно 5 нМ, менее чем приблизительно 4 нМ, менее чем приблизительно 3 нМ, менее чем приблизительно 2 нМ или менее чем приблизительно 1 нМ в любом одном из исследований ингибитора ДПП-IV, известных в данной области техники, включая исследования в ссылках, раскрытых в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой селективный ингибитор ДПП-IV, в которых селективный ингибитор ДПП-IV имеет селективность для плазмы крови человека ДПП-IV по сравнению с одним или более из РРСЕ, ДПП-II ДПП-8 и ДПП-9 по меньшей мере приблизительно 10-кратную. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой селективный ингибитор ДПП-IV, в которых селективный ингибитор ДПП-IV имеет селективность для плазмы крови человека ДПП-IV по сравнению с одним или более из РРСЕ, ДПП-II, ДПП-8 и ДПП-9 по меньшей мере приблизительно 100-кратную. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой селективный ингибитор ДПП-IV, в которых селективный ингибитор ДПП-IV имеет селективность для плазмы крови человека ДПП-IV по сравнению с одним или более из РРСЕ, ДПП-II, ДПП-8 и ДПП-9 по меньшей мере приблизительно 10-кратную. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор ДПП-IV представляет собой селективный ингибитор ДПП-IV, в которых селективный ингибитор ДПП-IV имеет селективность для плазмы крови человека ДПП-IV по сравнению с одним или более из РРСЕ, ДПП-II, ДПП-8 и ДПП-9 по меньшей мере приблизительно 1000-кратную.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV является перорально активным.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV является ингибитором ДПП-IV человека.

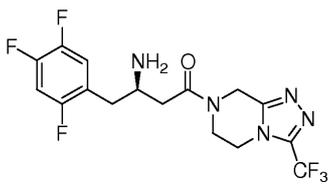
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более ингибиторов ДПП-IV, выбранных из ингибиторов ДПП-IV следующей группы и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

3 (R) -

амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она; 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила; (1S,3S,5S)-2-[2(S)-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрила; 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрила; 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-

2-илметил)ксантина; 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновой кислоты; 4(S)-фтор-1-[2-[(1R,3S)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила; 1-[(2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил]-4(S)-(фторметил)пирролидин-2-она; (2S,4S)-2-циано-4-фтор-1-[(2-гидрокси-1,1-диметил)этиламино]ацетилпирролидина; 8-(цис-гексагидро-пирроло[3,2-b]пиррол-1-ил)-3-метил-7-(3-метил-бут-2-енил)-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-пурин-2,6-диона; 1-[(3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил]-5,5-дифторпиперидин-2-она; (R)-2-[(6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил]-4-фторбензонитрила; 5-[(S)-2-[2-[(S)-2-циано-пирролидин-1-ил]-2-оксо-этиламино]-пропил]-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d]циклогептен-2,8-дикарбоновой кислоты бис-диметиламида; ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона; (2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила; 6-[(3R)-3-амино-пиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фтор-бензил)-1,3-диметил-1,5-дигидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диона; 2-[(6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил]-4-фторбензонитрила; (2S)-1-[(2-(5-метил-2-фенил-оксазол-4-ил)-этиламино)-ацетил]-пирролидин-2-карбонитрила; (2S)-1-[[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)-пропиламино]-ацетил]-пирролидин-2-карбонитрила; (3,3-дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанона; (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила; (2S,5R)-5-этинил-1-{N-(4-метил-1-(4-карбоксо-пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)глицил}пирролидин-2-карбонитрила; и (1S,6R)-3-[[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил]карбонил]-6-(2,4,5-трифторфенил)циклогекс-3-ен-1-амина.

Ситаглиптина фосфат (Янувия®, МК-0431, дигидрогенфосфат 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она продается компанией Merck & Co. для перорального лечения сахарного диабета 2-го типа один раз в день. Янувия впервые был выпущен в Мексике с последующей коммерческой реализацией в США. В 2007 году продукт был одобрен Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) и в настоящее время доступен в Великобритании, Германии и Испании. В 2009 году Янувия был одобрен и выпущен в Японии. Кроме того, Merck также подала на утверждение Янувии в США в качестве дополнения к режиму питания и физическим упражнениям и в комбинации с другими видами терапии для улучшения гликемического контроля при лечении сахарного диабета. Соединение 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в международной патентной публикации WO 2003/004498. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, описанных в WO 2003/004498, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

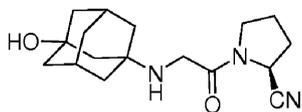


В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она фосфат:

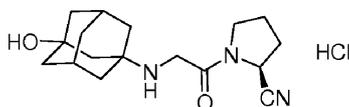


Кристаллическая форма 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она фосфата моногидрата раскрыта в международной патентной публикации WO 2005/003135. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой кристаллический 3(R)-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она фосфат моногидрат.

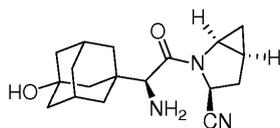
Вилдаглиптин (Галвус®, LAF-237, 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрил) представляет собой другой ингибитор ДПП-IV и был впервые реализован в Бразилии и Мексике компанией Novartis для перорального лечения сахарного диабета 2-го типа один раз в день. В 2008 году заявка на регистрацию (МАО) была одобрена в ЕС для этого показания, и выпуск состоялся в Великобритании в марте 2008 года. Одобрительное письмо было получено для нормативной заявки, поданной в США. Вилдаглиптин был одобрен в Японии в 2010 году. Соединение 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрил раскрыто в международной патентной публикации WO 2000/034241. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2000/034241, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



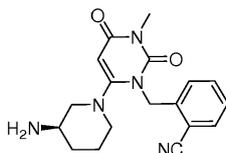
Некоторые соли соединения 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила раскрыты в международной патентной публикации WO 2007/019255. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой 1-[2-(3-гидроксиадамант-1-иламино)ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила HCl:



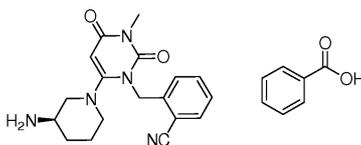
Саксаглиптин (Онглиза™, BMS-477118, (1S,3S,5S)-2-[2(S)-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил) представляет собой другой ингибитор ДПП-IV, который был выпущен AstraZeneca и Bristol-Myers Squibb в США для лечения сахарного диабета 2-го типа в 2009 году. В 2009 году продукт был одобрен в ЕС для лечения сахарного диабета 2-го типа независимо или в комбинации с метформином. Третья фаза клинических исследований продолжается в Японии для лечения сахарного диабета 2-го типа. Соединение (1S,3S,5S)-2-[2(S)-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил раскрыто в международной патентной публикации WO 2001/068603. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2001/068603, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (1S,3S,5S)-2-[2(S)-амино-2-(3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



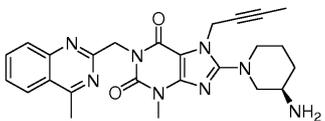
Takeda подала на нормативное утверждение ингибитора ДПП-IV, алоглиптина (SYR-322, Незина®, 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрил) в Японии и США для перорального лечения сахарного диабета 2-го типа, один раз в день. Соединение 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрил и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в международной патентной публикации WO 2005/095381. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/095381, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



Кристаллическая форма 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрила раскрыта в международной патентной публикации WO 2007/035372. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой 2-[6-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-илметил]бензонитрила бензоат:

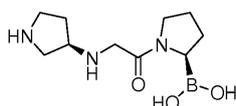


Линаглиптин (BI-1356, Ондеро®, Траджента™, 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-2-илметил)ксантин) представляет собой ингибитор ДПП-IV в 3 фазе клинических исследований Boehringer Ingelheim для оценки его потенциала в качестве дополнительной терапии к метформину для лечения сахарного диабета 2-го типа. Соединение 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-2-илметил)ксантин раскрыто в международной патентной публикации WO 2004/018468. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2004/018468, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-2-илметил)ксантина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

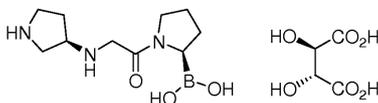


Некоторые полиморфные модификации соединения 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-2-илметил)ксантина раскрыты в международной патентной публикации WO 2007/128721. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой кристаллическую форму 8-[3(R)-аминопиперидин-1-ил]-7-(2-бутинил)-3-метил-1-(4-метилхиназолин-2-илметил)ксантина.

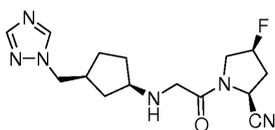
Дутоглиптин (РНХ-1149, 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновая кислота) представляет собой ингибитор ДПП-IV в третьей фазе клинических исследований Phenomix и Forest для перорального лечения сахарного диабета 2-го типа один раз в день. Соединение 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновая кислота и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в международной патентной публикации WO 2005/047297. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/047297, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



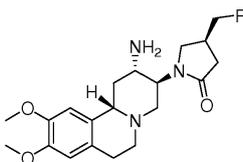
Кристаллическая форма 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновой кислоты тартрата раскрыта в международной патентной публикации WO 2008/027273. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой 1-[N-[3(R)-пирролидинил]глицил]пирролидин-2(R)-ил бороновой кислоты тартрат:



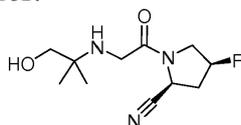
Мелоглиптин (GRC-8200, 4(S)-фтор-1-[2-[(1R,3S)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентил-амино]ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрил) представляет собой ингибитор ДПП-IV, в настоящее время проходящий вторую фазу клинических исследований Glenmark Pharmaceuticals и Merck KGaA для лечения сахарного диабета 2-го типа. Соединение 4(S)-фтор-1-[2-[(1R,3S)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрил раскрыто в международной патентной публикации WO 2006/040625. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2006/040625, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 4(S)-фтор-1-[2-[(1R,3S)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)циклопентиламино]ацетил]пирролидин-2(S)-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



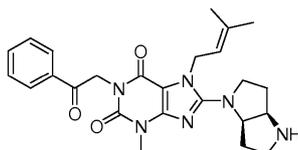
Кармеглиптин (R-1579, 1-[(2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил]-4(S)-(фторметил)пирролидин-2-он) представляет собой ингибитор ДПП-IV. Соединение 1-[(2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил]-4(S)-(фторметил)пирролидин-2-он раскрыто в международной патентной публикации WO 2005/000848. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/000848, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 1-[(2S,3S,11bS)-2-амино-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-3-ил]-4(S)-(фторметил)пирролидин-2-она и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



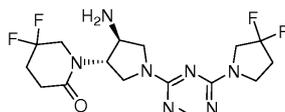
Taisho раскрыла (2S,4S)-2-циано-4-фтор-1-[(2-гидрокси-1,1-диметил)этиламино]ацетилпирролидин ингибитор ДПП-IV в патентной публикации США 2007/0112059. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в публикации США 2007/0112059, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (2S,4S)-2-циано-4-фтор-1-[(2-гидрокси-1,1-диметил)этиламино]ацетилпирролидина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



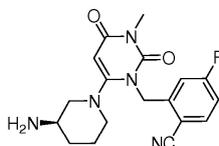
Sanofi-Aventis раскрыла ряд замещенных бициклических 8-пирролидиноксантиновых производных в качестве ингибиторов ДПП-IV в публикации США 2007/0167468. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в публикации США 2007/0167468, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 8-(цис-гексагидро-пирроло[3,2-b]пиррол-1-ил)-3-метил-7-(3-метил-бут-2-енил)-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-3,7-дигидро-пурин-2,6-диона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



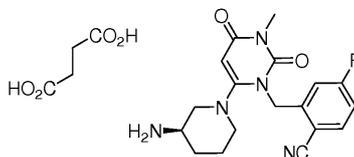
Pfizer раскрыла ряд 3-аминопирролидин-4-лактамных производных в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2007/148185. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2007/148185, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является 1-((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 1-((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-она и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



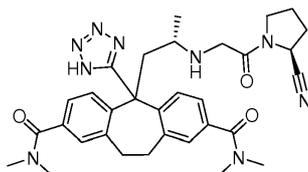
Syngx раскрыла ряд замещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионовых производных в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2005/095381. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/095381, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



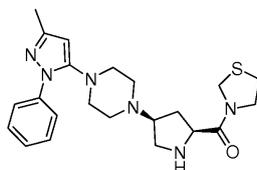
Различные кристаллические формы (R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрила соли янтарной кислоты раскрыты в международной патентной публикации WO 2008/067465. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к любой одной или более кристаллическим формам (R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрила соли янтарной кислоты, как описано в международной патентной публикации WO 2008/067465. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой кристаллический (R)-2-((6-(3-аминопиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)метил)-4-фторбензонитрила соли янтарной кислоты:



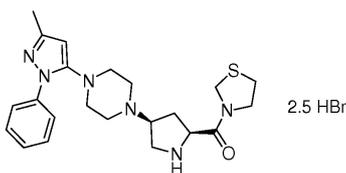
Alantos раскрыла ряд замещенных 2-цианопирролидиновых производных в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2006/116157. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2006/116157, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[a,d]циклопентен-2,8-дикарбоновой кислоты бис-диметиламид. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 5-{(S)-2-[2-((S)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]пропил}-5-(1H-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5H-дibenзо[a,d]циклопентен-2,8-дикарбоновой кислоты бис-диметиламида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



Mitsubishi раскрыла ряд 2,4-дизамещенных пирролидиновых производных в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2002/0014271. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2002/0014271, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанон. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



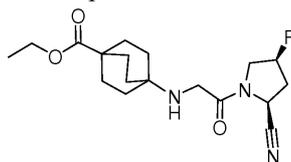
Различные кристаллические формы ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона солей раскрыты в международной патентной публикации WO 2006/088129 и публикации США 2009/0216016. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к любой одной или более кристаллическим формам ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона соли, как описано в международной патентной публикации WO 2006/088129 и публикации США 2009/0216016. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой кристаллический ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона 2,5-гидробромид:



или его моно- или дигидрат.

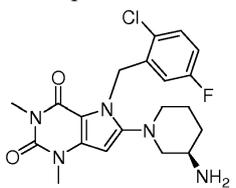
В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой кристаллический ((2S,4S)-4-(4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)(тиазолидин-3-ил)метанона дигидробромид.

Kuopin раскрыла ряд производных пирролидинкарбонитрила в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2008/114857 и публикации США 2008/0146818. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2008/114857 и публикации США 2008/0146818, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

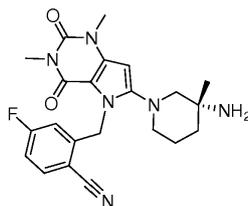


Dainippon Sumitomo раскрыла ряд бициклических производных пиррола в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2006/068163 и публикации США 2009/0192129. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2006/068163 и публикации США 2009/0192129, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является 6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-дион. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран

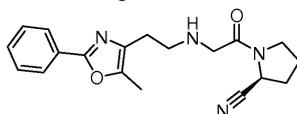
из 6-[(3R)-3-амино-пиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фторбензил)-1,3-диметил-1,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



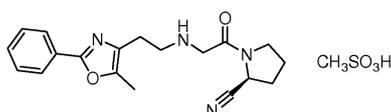
Dainippon Sumitomo раскрыла 2-((6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрил в качестве ингибитора ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2009/084497. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из 2-((6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



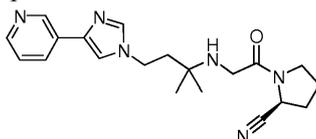
Hoffmann-La Roche раскрыла ряд N-замещенных производных пирролидина в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 03/037327. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 03/037327, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2S)-1-{{2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из ((2S)-1-{{2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



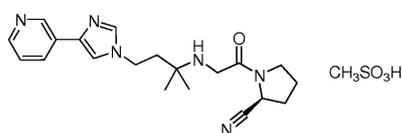
Различные кристаллические формы ((2S)-1-{{2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрила соли метансульфоновой кислоты раскрыты в международной патентной публикации WO 2006/100181. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой ((2S)-1-{{2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрила соль метансульфоновой кислоты (т.е. мезилат):



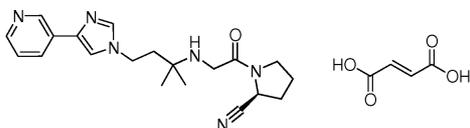
Другие соединения, раскрытые Hoffmann-La Roche в международной патентной публикации WO 03/037327, включают (2S)-1-{{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил и его фармацевтически приемлемые соли, такие как соль метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (2S)-1-{{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



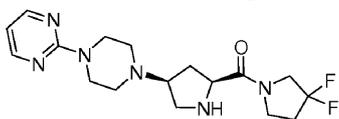
В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой (2S)-1-{{[1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)пропиламино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрила соль метансульфоновой кислоты:



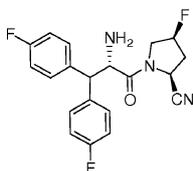
Различные кристаллические формы (2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)пропиламино}ацетил}пирролидин-2-карбонитрила соли фумаровой кислоты раскрыты в международной патентной публикации WO 2007/071576. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой (2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)пропиламино}ацетил}-пирролидин-2-карбонитрила соль фумаровой кислоты (т.е. фумарат):



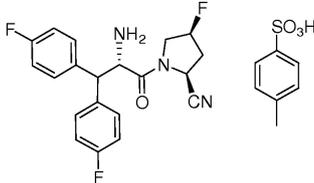
Pfizer раскрыла ряд производных пролина в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2005/116014. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/116014, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (3,3-дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанон. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (3,3-дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



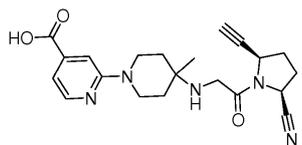
GlaxoSmithKline раскрыла ряд производных фторпирролидина в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 03/002531. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, раскрытых в WO 03/037327, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис-(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрил (Денаглиптин). В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис-(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



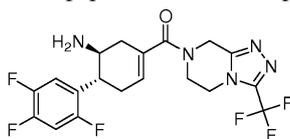
Различные кристаллические формы (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис-(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила и солей были раскрыты в международной патентной публикации WO 2005/009956. Одна из раскрытых солей представляет собой (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис-(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила соль п-толуолсульфоновой кислоты (также называемую как (2S,4S)-4-фтор-1-[4-фтор-β-(4-фторфенил)-L-фенилаланил]-2-пирролидинкарбонитрила соль п-толуолсульфоновой кислоты или Денаглиптина тозилат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV представляет собой (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-бис-(4-фторфенил)пропаноил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила соль п-толуолсульфоновой кислоты:



Abbott раскрыла ряд замещенных производных пирролидинила в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2004/026822. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, раскрытых в WO 2004/026822, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2S,5R)-5-этинил-1-{{N-(4-метил-1-(4-карбоксопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)глицил}пирролидин-2-карбонитрил. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (2S,5R)-5-этинил-1-{{N-(4-метил-1-(4-карбоксопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)глицил}пирролидин-2-карбонитрила и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



Abbott дополнительно раскрыла ряд замещенных производных циклогексанила/циклогексенила в качестве ингибиторов ДПП-IV в международной патентной публикации WO 2007/027651. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из ингибиторов ДПП-IV, раскрытых в WO 2007/027651, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (1S,6R)-3-{{[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил]карбонил}-6-(2,4,5-трифторфенил)-циклогекс-3-ен-1-амин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДПП-IV выбран из (1S,6R)-3-{{[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил]карбонил}-6-(2,4,5-трифторфенил)циклогекс-3-ен-1-амина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

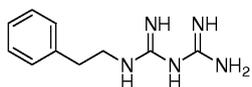


### Бигуаниды

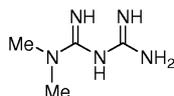
Бигуаниды представляют собой класс лекарственных средств, которые стимулируют анаэробный гликолиз, повышают чувствительность к инсулину в периферических тканях, ингибируют абсорбцию глюкозы из кишечника, подавляют глюконеогенез в печени и ингибируют окисление жирных кислот. Примеры бигуанидов включают фенформин ((фенилэтил)бигуанид), метформин (диметилбигуанид), буформин (бутилбигуанид), прогуанил (1-(п-хлорфенил)-5-изопропилбигуанид) и бигуаниды, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из следующих бигуанидов и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов: (фенилэтил)бигуанид, диметилбигуанид, бутилбигуанид, 1-(п-хлорфенил)-5-изопропилбигуанид.

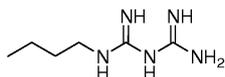
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из (фенилэтил)бигуанида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



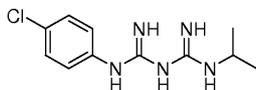
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из диметилбигуанида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов; химическая структура выглядит следующим образом:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из бутилбигуанида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов; химическая структура выглядит следующим образом:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из 1-(п-хлорфенил)-5-изопропилбигуанида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов; химическая структура выглядит следующим образом:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой бигуанид, выбранный из следующих бигуанидов: метформина, фенформина,

буформина и прогуанила. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой метформин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой феноформин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой буформин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой прогуанил.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы относятся к классу лекарственных средств, которые конкурентно ингибируют пищеварительные ферменты, такие как альфа-амилаза, мальтаза, альфа-декстриназа, сахараза и т.д., в поджелудочной железе и/или тонком кишечнике. Обратимое ингибирование ингибиторами альфа-глюкозидазы замедляет, уменьшает или иным образом снижает уровни глюкозы в крови с помощью задерживания переваривания крахмала и сахаров.

Некоторые характерные примеры ингибиторов альфа-глюкозидазы включают акарбозу ((2R,3R,4R,5R)-4-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-дигидрокси-6-метил-5-((1S,4R,5S,6S)-4,5,6-тригидрокси-3-(гидроксиметил)циклогекс-2-ениламино)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-2,3,5,6-тетрагидрокси-гексанал),

миглитол ((2R,3R,4R,5S)-1-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол),

воглибозу ((1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-дигидроксипропан-2-иламино)-1-(гидроксиметил)циклогексан-1,2,3,4-тетраол) и

ингибиторы альфа-глюкозидазы, известные в данной области техники.

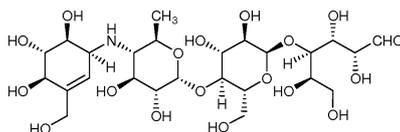
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из следующих ингибиторов альфа-глюкозидазы и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

(2R,3R,4R,5R)-4-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-дигидрокси-6-метил-5-((1S,4R,5S,6S)-4,5,6-тригидрокси-3-(гидроксиметил)циклогекс-2-ениламино)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-2,3,5,6-тетрагидрокси-гексанал;

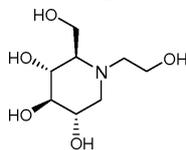
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол;

(1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-дигидроксипропан-2-иламино)-1-(гидроксиметил)циклогексан-1,2,3,4-тетраол.

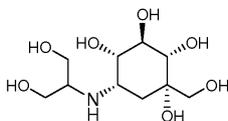
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из (2R,3R,4R,5R)-4-((2R,3R,4R,5R,6R)-5-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-дигидрокси-6-метил-5-((1S,4R,5S,6S)-4,5,6-тригидрокси-3-(гидроксиметил)циклогекс-2-ениламино)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-2,3,5,6-тетрагидрокси-гексанала (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из (2R,3R,4R,5S)-1-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из (1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-дигидроксипропан-2-иламино)-1-(гидроксиметил)циклогексан-1,2,3,4-тетраола (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы, выбранный из акарбозы, миглитола и воглибозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент

представляет собой акарбозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой миглитол. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой воглибозу.

Инсулин и аналоги инсулина.

Термин "аналог инсулина" относится к человеческому гормону природного происхождения и лигандам инсулинового рецептора (т.е. синтетическим аналогам инсулина). Лиганды инсулинового рецептора структурно отличаются от человеческого гормона природного происхождения, но имеют по существу такую же активность, как человеческий инсулин с точки зрения гликемического контроля. Примеры аналога инсулина включают NPH инсулин (также известный как Хумулин Н, Новолин Н, NPH Илетин II и инсулин-изофан), инсулин лизпро (28В-L-лизин-29В-L-пролин-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин), инсулин аспарт (28В-L-аспарагиновая кислота-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин), инсулин глулизин (3В-L-лизин-29В-L-глутаминовая кислота-инсулин, в котором инсулин представляет собой человеческий инсулин) и аналоги инсулина, известные в данной области техники.

NPH инсулин реализуется Eli Lilly and Company под названием Хумулин N и рассматривается как интермедиат-действующий аналог инсулина, обеспечивая помощь при контроле уровня сахара в крови больных диабетом. Инсулин лизпро реализуется Eli Lilly and Company под названием Хумалог и считается быстродействующим аналогом инсулина. Инсулин аспарт реализуется компанией Novo Nordisk и продается как НовоРапид. Инсулин аспарт считается быстродействующим аналогом инсулина. Инсулин глулизин был разработан Sanofi-Aventis и реализуется под торговой маркой Апидра. Инсулин глулизин считается быстродействующим аналогом инсулина, но меньшей продолжительностью действия по сравнению с человеческим инсулином.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой аналог инсулина, выбранный из NPH инсулина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой аналог инсулина, выбранный из инсулина лизпро и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой аналог инсулина, выбранный из инсулина аспарт и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой аналог инсулина, выбранный из инсулина глулизина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

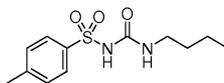
Сульфонилмочевины.

Сульфонилмочевины представляют собой лекарственные средства, которые способствуют секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы путем передачи сигналов секреции инсулина через рецепторы клеточных мембран. Примеры сульфонилмочевины включают толбутамид (Ориназа, N-(бутилкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид); ацетогексамид (Димелор, 4-ацетил-N-(циклогексилкарбамоил)бензолсульфонамид); толазамид (Толиназе, N-(азепан-1-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид); хлорпропамид (Диабенез, 4-хлор-N-(пропилкарбамоил)бензолсульфонамид); глипизид (Глюкотрол, N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-5-метилпиразин-2-карбоксамид); глибенкламид, также известный как глибурид (Диабета, Микроназа, Глиназа, 5-хлор-N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-2-метоксибензамид); глимепирид (Амарил, 3-этил-4-метил-N-(4-(N-((1г,4г)-4-метилциклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксамид); гликлазид (Диамикрон, N-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамид); и сульфонилмочевины, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из сульфонилмочевин и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

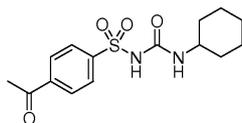
N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-5-метилпиразин-2-карбоксамид);  
5-хлор-N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-2-метоксибензамид;  
3-этил-4-метил-N-(4-(N-((1г,4г)-4-метилциклогексилкарбамоил)сульфамойл)фенэтил)-2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксамид.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из N-(бутилкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

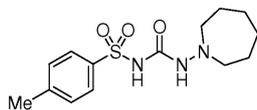


В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из 4-ацетил-N-(циклогексилкарбамоил)-бензолсульфонамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей,

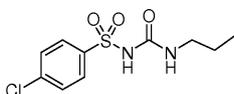
сольватов и гидратов:



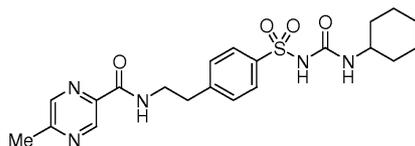
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из N-(азепан-1-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



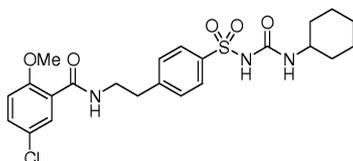
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из 4-хлор-N-(пропилкарбамоил)-бензолсульфонамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



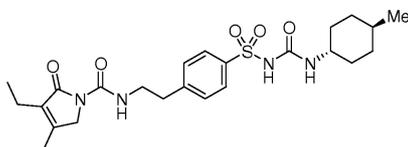
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)-сульфамоил)фенэтил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



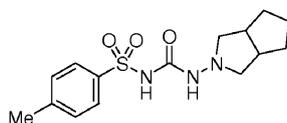
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из 5-хлор-N-(4-(N-(циклогексилкарбамоил)сульфамоил)фенэтил)-2-метоксибензамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из 3-этил-4-метил-N-(4-(N-(1,4-дигидро-1H-пиррол-2-ил)карбамоил)сульфамоил)фенэтил)-2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из N-(гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-илкарбамоил)-4-метилбензолсульфонамида (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из следующих сульфонилмочевин и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов: глипизид, глимепирида и глибенкламида. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой толбутамид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ацетогексамид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой толазамид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой хлорпропамид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой глипизид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой глибурид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой глимепирид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой гликлазид.

#### Ингибиторы SGLT2.

Ингибиторы натрий-зависимых переносчиков глюкозы-2 (SGLT2) относятся к классу лекарственных средств, которые ингибируют белок SGLT2 и реабсорбцию глюкозы в почках. Ингибирование ингибиторами SGLT2 замедляет, уменьшает или иным образом снижает уровни глюкозы, которая обратно всасывается и, следовательно, выводится с мочой.

Некоторые характерные примеры ингибиторов SGLT2 включают

дапаглифлозин ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол, Bristol-Myers Squibb и AstraZeneca),

ремоглифлозин (этил((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(4-(4-изопропоксибензил)-1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилкарбонат, GlaxoSmithKline), ASP1941 (Kotobuki/Astellas),

канаглифлозин ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол, Johnson & Johnson/Mitsubishi/Tanabe), ISIS 388626 (антисмысловый олигонуклеотид, Isis Pharmaceuticals),

серглифлозин (этил ((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(2-(4-метоксибензил)фенокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилкарбонат, GlaxoSmithKline),

AVE2268 ((2R,3S,4S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-(2-(4-метоксибензил)тиофен-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол, Sanofi-Aventis),

BI10773 (Boehringer Ingelheim), CSG453 (Chugai/Roche), LX4211 (Lexicon) и ингибиторы SGLT2, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор SGLT2, выбранный из следующих ингибиторов SGLT2 и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-хлор-3-(4-этоксипенил) фенил) - 6 -

(гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-3, 4, 5-триол;

этил ((2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5-тригидрокси-6-(4-(4-изопропоксибензил) - 1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-

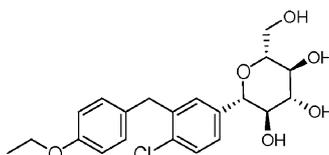
илокси) тетрагидро-2H-пиран-2-ил) метилкарбонат;

этил ((2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5-тригидрокси-6-(2-(4-метоксибензил) фенокси) тетрагидро-2H-пиран-2-ил) метилкарбонат;

(2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (гидроксиметил) - 6 - (2-(4-метоксибензил) тиофен-3-илокси) тетрагидро-2H-пиран-3, 4, 5-триол;

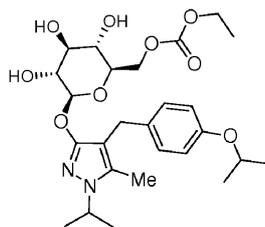
(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3-((5-(4-фторфенил) тиофен-2-ил) метил) - 4-метилфенил) - 6 - (гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-3, 4, 5-триол.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфанилмочевину, выбранную из (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-хлор-3-(4-этоксипенил)фенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

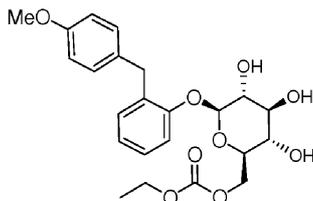


В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфанилмочевину, выбранную из этил((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(4-(4-изопропоксибензил)-1-изопропил-5-метил-1H-пиразол-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилкарбоната (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и

гидратов:



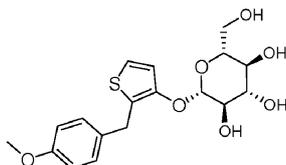
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из этил((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(2-(4-метоксибензил)фенокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилкарбоната (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



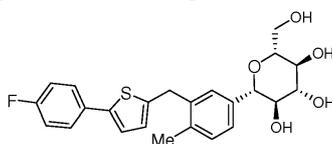
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ингибитор SGLT2, выбранный из дапаглифлозина, ремоглифлозина и серглифлозина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой ремоглифлозин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой серглифлозин.

Astellas и Kotobuki раскрыли ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2004/080990. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2004/080990, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Aventis раскрыла ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2004/007517. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2004/007517, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-(2-(4-метоксибензил)тиофен-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 выбран из (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-(2-(4-метоксибензил)тиофен-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



Tanabe раскрыла ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2005/012326. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/012326, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Одним из таких соединений является (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 выбран из (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-фторфенил)тиофен-2-ил)метил)-4-метилфенил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



Boehringer Ingelheim раскрыла ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2005/092877. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2005/092877, и их

фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Chugaï раскрыла ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2006/080421. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2006/080421, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Lexicon раскрыла ряд ингибиторов SGLT2 в международной патентной публикации WO 2008/109591. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений, выбранных из соединений, раскрытых в WO 2008/109591, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Меглитиниды.

Меглитиниды способствуют секреции инсулина с помощью связывания с бета-клетками поджелудочной железы таким же образом, как сульфонилмочевины, но в альтернативном участке связывания.

Примеры меглитинидов включают

репаглинид Novo Nordisk (Прандин, (S)-2-этокси-4-(2-(3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)фенил)бутиламино)-2-оксоэтил)бензойная кислота),

натеглинид (Старликс, (R)-2-((1R,4R)-4-изопропилциклогексанкарбоксамидо)-3-фенилпропионовая кислота),

митиглинид (S)-2-бензил-4-((3aR,7aS)-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)-4-оксобутановая кислота) и подобное.

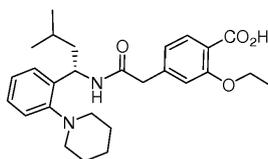
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид, выбранный из следующих меглитинидов и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

(S)-2-этокси-4-(2-(3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)фенил)бутиламино)-2-оксоэтил)бензойная кислота;

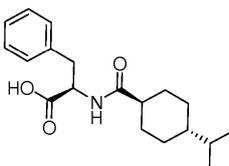
(R)-2-((1r,4R)-4-изопропилциклогексанкарбоксамидо)-3-фенилпропионовая кислота;

(S)-2-бензил-4-((3aR,7aS)-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)-4-оксобутановая кислота.

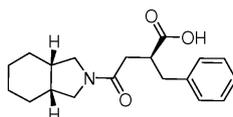
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой (S)-2-этокси-4-(2-(3-метил-1-(2-(пиперидин-1-ил)фенил)бутиламино)-2-оксоэтил)бензойную кислоту (химическая структура показана ниже) и ее фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из (R)-2-((1r,4R)-4-изопропилциклогексанкарбоксамидо)-3-фенилпропионовой кислоты (химическая структура показана ниже) и ее фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой сульфонилмочевину, выбранную из (S)-2-бензил-4-((3aR,7aS)-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)-4-оксобутановой кислоты (химическая структура показана ниже) и ее фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид, выбранный из следующих меглитинидов: репаглинид, натеглинид, митиглинид и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид, выбранный из репаглинида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид, выбранный из натеглинида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой меглитинид, выбранный из митиглинида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

тический агент представляет собой меглитинид, выбранный из митиглинида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Тиазолидиндионы.

Тиазолидиндионы относятся к классу лекарственных средств, более известных как ТЗД. Эти лекарственные средства действуют с помощью связывания ядерного рецептора активируемого пролифератором пероксисом рецептора гамма (PPAR $\gamma$ ), активируют транскрипцию ряда специфических генов, приводя к снижению резистентности к инсулину.

Примеры тиазолидиндионов включают

росиглитазон (Авандия, 5-(4-(2-(метил(пиридин-2-ил)амино)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион),

пиоглитазон (Актос, 5-(4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион),

троглитазон (Резулин, 5-(4-((6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион),

ривоглитазон (5-(4-((6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион),

циглитазон (5-(4-((1-метилциклогексил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион) и

тиазолидиндионы, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из следующих тиазолидиндионов и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

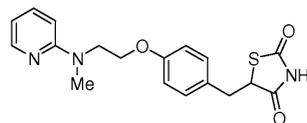
5-(4-(2-(метил(пиридин-2-ил)амино)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион;

5-(4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион;

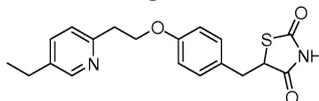
5-(4-((6-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион;

5-(4-((1-метилциклогексил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион.

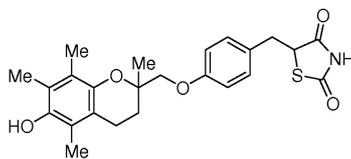
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой 5-(4-(2-(метил(пиридин-2-ил)амино)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



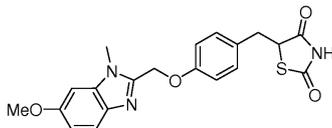
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой 5-(4-(2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



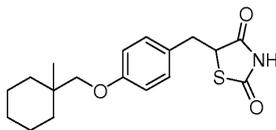
В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой 5-(4-((6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой 5-(4-((6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой 5-(4-((1-метилциклогексил)метокси)бензил)тиазолидин-2,4-дион (химическая структура показана ниже) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты:



В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из росиглитазона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из пиоглитазона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из троглитазона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из ривоглитазона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой тиазолидиндион, выбранный из циглитазона и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

Противодиабетические пептидные аналоги.

Противодиабетические пептидные аналоги представляют собой пептиды, которые способствуют секреции инсулина с помощью действия в качестве инкретин-миметика, такого как ГПП-1 и ГИП. Примеры противодиабетического пептидного аналога включают эксенатид, лираглутид, таспоглутид и противодиабетические пептидные аналоги, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой противодиабетический пептидный аналог, выбранный из: эксенатида; лираглутида; и таспоглутида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой эксенатид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой лираглутид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой таспоглутид.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой L-гистидилглицил-L- $\alpha$ -глутамилглицил-L-треонил-L-фенилаланил-L-треонил-L-серил-L- $\alpha$ -аспартил-L-лейцил-L-серил-L-лизил-L-глутаминил-L-метионил-L- $\alpha$ -глутамил-L- $\alpha$ -глутамил-L- $\alpha$ -глутамил-L-аланил-L-валил-L-аргинил-L-лейцил-L-фенилаланил-L-изолейцил-L- $\alpha$ -глутамил-L-триптофил-L-лейцил-L-лизил-L-аспарагинилглицилглицил-L-пролил-L-серил-L-серилглицил-L-аланил-L-пролил-L-пролил-L-пролил-L-серинамид (т.е. эксенатид) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой L-гистидил-L-аланил-L- $\alpha$ -глутамилглицил-L-треонил-L-фенилаланил-L-треонил-L-серил-L- $\alpha$ -аспартил-L-валил-L-серил-L-серил-L-тирозил-L-лейцил-L- $\alpha$ -глутамилглицил-L-глутаминил-L-аланил-L-аланил-N6-[N-(1-оксогексадецил)-L- $\alpha$ -глутамил]-L-лизил-L- $\alpha$ -глутамил-L-фенилаланил-L-изолейцил-L-аланил-L-триптофил-L-лейцил-L-валил-L-аргинилглицил-L-аргинилглицин (лираглутид) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент или второй фармацевтический агент представляет собой H<sub>2</sub>N-His-2-метил-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-2-метил-Ala-Arg-CONH<sub>2</sub> (таспоглутид) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

Другие вспомогательные вещества.

Другая цель настоящего изобретения относится к меченым радиоактивным изотопом соединениям по настоящему изобретению, которые были бы полезны не только в радиоизображении, но также в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* для локализации и количественного анализа рецепторов GPR119 в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов рецепторов GPR119 с помощью ингибирования связывания меченных радиоактивным изотопом соединений. Дополнительной целью данного изобретения является разработка новых анализов рецепторов GPR119, которые содержат такие меченные радиоактивным изотопом соединения.

Настоящее раскрытие включает все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях, их интермедиах, солях и кристаллических формах. Изотопы включают такие атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Один из аспектов настоящего изобретения включает каждую комбинацию одного или более атомов в настоящих соединениях, их интермедиах, солях и кристаллических формах, которые замещаются атомом, имеющим тот же атомный номер, но разное массовое число. Одним из таких примеров является замещение атома, который является наиболее распространенным в природных условиях изотопом, таким как <sup>1</sup>H и <sup>12</sup>C, находящимся в одном из настоящих соеди-

нений, его интермедиатов, солей и кристаллических форм, другим атомом, который не является наиболее распространенным в природных условиях изотопом, таким как  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$  (замещение  $^1\text{H}$ ) или  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$  (замещение  $^{12}\text{C}$ ). Соединение, в котором произошло такое замещение, обычно называется как изотопно меченное соединение. Изотопная маркировка настоящих соединений, их интермедиатов, солей и кристаллических форм может быть достигнута с помощью любого одного из различных синтетических способов, известных специалисту в данной области техники, и ему легко приписывается понимание способов синтеза и доступных реагентов, необходимых для проведения такой изотопной маркировки. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают  $^2\text{H}$  (дейтерий) и  $^3\text{H}$  (тритий). Изотопы углерода включают  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Изотопы азота включают  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ . Изотопы кислорода включают  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ . Изотоп фтора включает  $^{18}\text{F}$ . Изотоп серы включает  $^{35}\text{S}$ . Изотоп хлора включает  $^{36}\text{Cl}$ . Изотопы брома включают  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Изотопы йода включают  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Другой аспект настоящего изобретения включает композиции, такие как композиции, полученные в ходе синтеза, предварительного состава и подобного, и фармацевтические композиции, такие как композиции, полученные с целью применения для млекопитающих при лечении одного или более нарушений, описанных в настоящем документе, содержащие одно или более настоящих соединений, их интермедиатов, солей и кристаллических форм, в которых нарушено встречающееся в природных условиях распределение изотопов в композиции. Другой аспект настоящего изобретения включает композиции и фармацевтические композиции, содержащие соединения, как описано в настоящем документе, в которых соединение обогащается в одном или более положениях изотопом, отличным от наиболее распространенного в природных условиях изотопа. Легко доступны способы для измерения таких изотопных нарушений или обогащений, такие как масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные способы, такие как радиодетекторы, используемые в комбинации с ВЭЖХ или ГХ.

Некоторые изотопно меченные соединения по настоящему изобретению являются пригодными в исследованиях распределения в тканях соединения и/или субстрата. В некоторых вариантах осуществления радионуклидные изотопы  $^3\text{H}$  и/или  $^{14}\text{C}$  являются пригодными в данных исследованиях. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, полученные в результате большей метаболической стабильности (например, увеличенный *in vivo* период полураспада или потребность в уменьшенном количестве дозировки), и, следовательно, может быть предпочтительным при определенных обстоятельствах. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены с помощью следующих методик, аналогичных методикам, описанным в разделах "Краткое описание чертежей" и "Примеры" ниже, заменив изотопно меченным реагентом не изотопно меченный реагент. Другие синтетические способы, которые являются пригодными, обсуждаются ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях по изобретению, могут быть или наиболее часто встречающимся изотопом таких атомов, или редким радиоактивным изотопом, или нерадиоактивным изотопом.

Синтетические способы для включения радиоактивных изотопов в органические соединения применимы к соединениям по изобретению и хорошо известны в данной области техники. Эти синтетические способы, например, включающие уровни активности трития в целевые молекулы, представляют собой следующие:

А) каталитическое восстановление газообразным тритием: Данная методика обычно дает продукты с высокой удельной активностью и требует галогенированные или ненасыщенные прекурсоры;

В) восстановление боргидридом натрия [ $^3\text{H}$ ]: Данная методика является довольно недорогой и требует прекурсоры, содержащие восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и подобное;

С) восстановление литийалюминийгидридом [ $^3\text{H}$ ]: Данная методика обеспечивает продукты почти с теоретическими удельными активностями. Она также требует прекурсоры, содержащие восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и подобное;

Д) маркировка облучением газообразным тритием: Данная методика подразумевает подвергающиеся действию прекурсоры, содержащие взаимозаменяемые протоны до газообразного трития в присутствии подходящего катализатора;

Е) N-метилирование с использованием метилиодида [ $^3\text{H}$ ]: Данная методика обычно используется для получения O-метил- или N-метил- ( $^3\text{H}$ ) продуктов с помощью обработки соответствующих прекурсоров метилиодидом ( $^3\text{H}$ ) с высокой удельной активностью. Данный способ в целом обеспечивает более высокую удельную активность, такую как, например, приблизительно 70-90 Ки/ммоль.

Синтетические способы для включения уровней активности  $^{125}\text{I}$  в целевые молекулы включают:

А) реакцию Зандмейера и подобные: Данная методика превращает ариламин или гетероариламин в соль диазония, такую как тетрафторборат диазония и в дальнейшем  $^{125}\text{I}$  маркировка соединения с использованием  $^{125}\text{I}$ . Типичная методика была описана Zhu, G.-D. and co-workers in J. Отд. Chem., 2002, 67, 943-948;

В) ортоiodирование фенолов: Данная методика обеспечивает включение  $^{125}\text{I}$  в орто-положение фенола, как описано Collier, T.L. and co-workers in J. Labelled Compel. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266;

С) замену арил и гетероарил бромида на  $^{125}\text{I}$ : Данный способ, как правило, проходит в две стадии.

Первая стадия представляет собой превращение арил или гетероарил бромида в соответствующий три-алкилолово интермедиат, используя, например, реакцию, катализируемую Pd [т.е. Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>] или через арил или гетероарил литий, в присутствии три-алкилоловогалида или гексаалкилдиолова [например, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. Типичная методика была описана Le Bas, M.-D. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Меченный радиоактивным изотопом рецептор GPR119 соединения формулы (Ia) можно использовать в скрининговом исследовании для идентификации/оценки соединений. Вообще, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. исследуемое соединение) можно оценить в отношении его способности уменьшать связывание меченого радиоактивным изотопом соединения формулы (Ia) с рецептором GPR119. Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать с меченым радиоактивным изотопом соединением формулы (Ia) для связывания с рецептором GPR119 прямо коррелирует с его связывающей способностью.

Некоторые меченые соединения по настоящему изобретению связываются с определенными рецепторами GPR119. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 500 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 100 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 10 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 1 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 0,1 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 0,01 мкМ. В одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно 0,005 мкМ.

Другие области применения описанных рецепторов и способов станут очевидными специалисту в данной области техники на основании, в том числе, рассмотрения данного раскрытия.

#### Примеры

Соединения по изобретению и их синтез дополнительно иллюстрируются с помощью следующих примеров. Следующие примеры предназначены для дополнительного определения изобретения, однако, без ограничения изобретения конкретными примерами. Соединения, представленные в настоящем описании, выше и ниже, названы в соответствии с AutoNom version 2.2, AutoNom 2000, CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1 или CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7. В некоторых случаях используют литературные названия и/или тривиальные названия и следует понимать, что эти названия будут узнаны специалистом в данной области техники.

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (<sup>1</sup>H ЯМР) регистрировали на Bruker Avance-400, оборудованном QNP (квадратурный ядерный датчик) или BBI (широкополосная инверсия) и z-градиентом. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с остаточным сигналом растворителя, применяемым в качестве ссылки. Используют следующие ЯМР сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублетов дублетов, дт = дублет триплетов, т = триплет, тд = триплет дублетов, тт = триплет триплетов, кв = квартет, м = мультиплет, уш.с = уширенный синглет, уш.д = уширенный дублет, уш.т = уширенный триплет, уш.кв = уширенный квартет.

Микроволновые излучения проводили, используя Smith Synthesizer™ или Emrys Optimizer™ (Biotage). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F<sub>254</sub> (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп. ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем РК6F 60 А 1 мм (Whatman) и колоночную хроматографию проводили на колонке с силикагелем, используя Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Испарение проводили при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi.

ЖХМС виды: ВЭЖХ-насосы: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; контроллер системы ВЭЖХ: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; УФ-детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; автодозатор: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; масс-спектрометр: API 150EX с источником Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; программное обеспечение: Analyst 1.2.

Пример 1.1. Получение 5-фторпиримидин-4,6-диола.

Способ А.

В трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную верхнеприводной мешалкой, патрубком ввода азота и обратным холодильником, добавляли 25 мас.% метоксида натрия в метаноле (950 мл, 4,15 моль) и формамид (357 мл, 8,98 моль). Смесь нагревали приблизительно до 64°C. К реакционной смеси добавляли диэтил 2-фтормалонат (177 мл, 1,12 моль) с помощью капельной воронки более 1 ч. Температуру реакции поддерживали при 64°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок охлаждали до 0°C и медленно подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой до pH 1-2, приводя к осаждению продукта. Продукт отфильтровывали и промывали ледяным водным раствором 1н. HCl. Белое с желтоватым или сероватым оттенком твердое вещество суспендировали в ацетонитриле, отфильтровывали и высушивали в вакуумной печи с получением 5-фторпиримидин-4,6-диола (170 г, 1,31 моль) в виде светло-коричнево-розоватого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,57 (с, 2H), 8,25 (с, 1H).

## Способ В.

В 5-л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, патрубком ввода азота и обратным холодильником, загружали следующие компоненты: метоксид натрия (25% NaOMe в метаноле) (1,425 л, 6,230 моль) и формамид (0,535 л, 13,5 моль) в атмосфере азота и нагревали до 64°C. К реакционной смеси медленно добавляли, используя капельную воронку (реакция экзотермическая), ди-этил 2-фтормалонат (CAS # 685-88-1, 0,266 л, 1,684 моль). Реакционную смесь нагревали при 64°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок охлаждали до 0°C на ледяной бане. Смесь перемешивали и медленно подкисляли 10н HCl до pH ~1-2. Продукт осаждали и отфильтровывали. Продукт промывали ледяной 1н. HCl. Белое с желтоватым или сероватым оттенком твердое вещество суспендировали в ACN, отфильтровывали и высушивали (в вакуумной печи) при температуре 30°C в течение 16 ч с получением 5-фторпиримидина-4,6-диола (349,4 г, 2,686 моль, 160% выход) в виде светло-коричнево-розоватого твердого вещества. 5-Фторпиримидин-4,6-диол (CAS # 106615-61-6, 600 г, 4,613 моль, 62% чистота) измельчали в порошок (просеивали) и помещали в воронку из спеченного стекла (4-л крупнодисперсная). Материал суспендировали в ледяном растворе 0,5 М HCl (водн.) и материал суспендировали (в течение 5 мин), а затем отфильтровывали. Осадок на фильтре затем промывали 1,2 л ACN, EtOAc и, наконец, гексаном. Твердое вещество высушивали (в вакуумной печи) в течение ночи с получением 5-фторпиримидин-4,6-диола (276,459 г, 2,125 моль, выход 74%) в виде фиолетово-розоватого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,9 (с, 1H), 12,3 (уш.с, 2H).

Пример 1.2. Получение 4,6-дихлор-5-фторпиримидина.

## Способ А.

В 500-мл трехгорлую круглодонную колбу, содержащую оксихлорид фосфора (45,3 мл, 487 ммоль), медленно добавляли 5-фторпиримидин-4,6-диол (20,0 г, 154 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 60°C. К полученной суспензии медленно добавляли N,N-диметиланилин (42,2 мл, 331 ммоль) более 4 ч с помощью шприцевого насоса и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли в смесь солевой раствор и лед (400 мл) при перемешивании. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Объединенные органические слои (светло-янтарные) промывали холодным водным раствором бн. HCl (200 мл), высушивали над сульфатом натрия и отфильтровывали через стекловолокнистую бумагу с помощью вакуумной фильтрации, и растворитель удаляли при пониженном давлении (без нагревания) с получением 4,6-дихлор-5-фторпиримидина (13 г, 78 ммоль, выход 50,6%) в виде янтарного маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч./млн 8,62 (с, 1H).

## Способ В.

В 2-л трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 5-фторпиримидин-4,6-диол (276,459 г, 2,125 моль), при комнатной температуре медленно добавляли фосфорилхлорид (0,593 л, 6,376 моль) до образования суспензии. К этой суспензии очень медленно добавляли, используя капельную воронку (реакция экзотермическая), N,N-диметиланилин (81 мл, 0,638 моль) и реакцию продолжали в течение 6 ч при температуре 110°C. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли в солевой раствор и лед (2 л) при перемешивании. Водный слой (красный) экстрагировали ДХМ (2×2 л). Объединенные органические слои промывали холодной бн HCl (медово-коричневые) (2×1 л) и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (1 л). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), отфильтровывали с помощью вакуумной фильтрации через стекловолокнистую бумагу, и растворитель удаляли при пониженном давлении (без нагревания) с получением 4,6-дихлор-5-фторпиримидина (CAS # 213265-83-9, 347,9 г, 2,084 моль, выход 98%) в виде янтарного маслянистого вещества. ЯМР показал в масле содержание следов ДХМ. 4,6-Дихлор-5-фторпиримидин (420 г, 2,515 моль) перегоняли с помощью вакуумной дистилляции с получением 4,6-дихлор-5-фторпиримидина (332,574 г, 1,992 моль, выход 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Продукт затвердевал в колбе при температуре -78°C и плавился при доведении до комнатной температуры.

Условия для дистилляции: Масляная баня: 100°C; Температура кипения продукта: 35°C; Давление: 1 Торр.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 8,8 (с, 1H).

Пример 1.3. Получение 2-фтор-2-метилпропаннитрила.

## Способ А.

В 1-л трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 2-гидрокси-2-метилпропаннитрил (120 мл, 1,31 моль), при 4°C медленно добавляли трифторид (диэтиламино)серы (DAST) (172 мл, 1,31 моль) более 1 ч через капельную воронку. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь непосредственно очищали с помощью вакуумной дистилляции (40-45°C/45 мм рт.ст.) с получением 2-фтор-2-метилпропаннитрила (83,36 г, 0,957 моль, выход 73,0%) в виде бесцветного маслянистого вещества, содержащего метакрилонитрил (~10%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч./млн 1,77 (д, J=20 Гц, 6H).

Способ В.

2-Гидрокси-2-метилпропаннитрил (CAS # 75-86-5, 221 мл, 2,420 моль) охлаждали до -10°C (лед/ацетон/сухой лед) в 1-л трехгорлой круглодонной колбе и медленно добавляли, используя капельную воронку, DAST (246 мл, 1,861 моль) более 2 ч. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Продукт перегоняли с помощью вакуумной дистилляции (30°C, 4 Торр) с получением 2-фтор-2-метилпропаннитрила (CAS # 138999-34-5, 148,65 г, 1,707 моль, выход 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Указанное в заголовке соединение становилось янтарного цвета, если не защищалось от света. Конечный продукт содержал метакрилонитрил (по оценке ЯМР ~10%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч./млн 1,8 (д, 6H).

Пример 1.4. (Z)-2-Фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамид.

Способ А.

В 1-л круглодонную колбу добавляли 2-фтор-2-метилпропаннитрил (80,7 г, 0,927 моль) в этаноле (400 мл). К полученному раствору медленно добавляли 50% водный раствор гидроксиламина (81,0 мл, 1,32 моль) через капельную воронку. Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и этанол удаляли при пониженном давлении. Осадок растворяли в дихлорметане (200 мл), и органический слой промывали водой (2×200 мл) и солевым раствором (200 мл). Водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамида (60,0 г, 0,499 моль, выход 53,9%) в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O: 120,07, найдено: ЖХМС m/z=121,0 (M+H<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч./млн 1,58 (д, J=24 Гц, 6H), 4,64 (уш.с, 1H), 4,81 (уш.с, 2H).

Способ В.

2-Фтор-2-метилпропаннитрил (148,65 г, 1,707 моль) растворяли в EtOH (700 мл) и очень медленно добавляли гидроксиламин 50% воды по весу (135 г, 2,048 моль), поддерживая температуру приблизительно 35°C, затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч в 1-л круглодонной колбе. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок растворяли в ДХМ (500 мл) с небольшим нагреванием и твердые вещества, которые не растворились, декантировали. ДХМ удаляли при пониженном давлении с получением (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамида 127 г в виде светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество сублимировали при 100°C и 3 Торр с получением (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамида (74 г, 0,616 моль, выход 36,1%) в виде белого твердого вещества. Конечный продукт содержал приблизительно 7% (по оценке ЯМР) удаляемого побочного продукта (CAS # 339075-08-0).

(Z)-2-Фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамид (120 г, 999 ммоль) очищали с помощью перекристаллизации из МТБЭ. Материал растворяли в МТБЭ, 5X-10X по объему. Затем раствор охлаждали до -78°C с использованием сухого льда и ацетона. Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и промывали холодным МТБЭ с получением (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамида (114,019 г, 949 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение содержало приблизительно 1% по оценке ЯМР (Z)-N'-гидроксиметакрилимидамида.

Темп. плавл.: 101,9°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч./млн 1,6 (д, 6H), 4,75 (уш.с, 2H), 7,55 (уш.с, 1H).

Пример 1.5. Получение трет-бутил 4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (85 г, 372 ммоль) в ацетонитриле (450 мл) добавляли ди-(1H-имидазол-1-ил)метанол (72,4 г, 447 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью отрицательного режима ЖХ/МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропаннимидамид (44,7 г, 372 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и летучие органические соединения удаляли под вакуумом. Осадок выливали в холодный водный раствор 1 М HCl (500 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Органические слои объединяли и промывали водным раствором 1 М HCl (3×150 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл) и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением (Z)-трет-бутил 4-(2-фтор-1-(гидроксиимино)-2-метилпропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (114 г, 344 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

Колбу, содержащую (Z)-трет-бутил 4-(2-фтор-1-(гидроксиимино)-2-метилпропилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат, нагревали в колбонагревателе при 115°C в течение 16 ч при пониженном давлении. Реакционную смесь далее высушивали при 50°C при пониженном давлении с получением трет-

бутил 4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (94 г, 300 ммоль, выход 81%) в виде густого янтарного маслянистого вещества.

Точная масса, вычисленная для  $C_{15}H_{24}FN_3O_3$ : 313,37, найдено: ЖХМС  $m/z=314,2 [M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ч/млн 1,46 (с, 9H), 1,75 (с, 3H), 1,77-1,90 (м, 5H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,89-3,01 (м, 2H), 3,06-3,16 (м, 1H), 4,04-4,14 (м, 2H).

Пример 1.6. Получение трет-бутил 4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата гидрохлорида.

К смеси раствора 4 М HCl в диоксане (244 мл, 975 ммоль), охлаждаемой до 0°C (внешняя ледяная баня), добавляли трет-бутил 4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (94 г, 300 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ЖХ/МС. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением желтоватого твердого вещества. Твердое вещество растирали с трет-бутил метиловым эфиром (МТБЭ) и собирали с помощью фильтрования с получением 3-(2-фторпропан-2-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида (70,1 г, 281 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для  $C_{10}H_{17}ClFN_3O$ : 213,2, найдено: ЖХМС  $m/z=214,0 [M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ч/млн 1,71-1,77 (д,  $J=20$  Гц, 6H), 1,90-2,01 (м, 2H), 2,18-2,25 (м, 2H), 3,00-3,09 (м, 2H), 3,30-3,37 (м, 2H), 3,42-3,50 (м, 1H), 8,85 (уш.с, 1H), 9,02 (уш.с, 1H).

Пример 1.7. Получение 5-(1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазолов.

К суспензии 3-(2-фторпропан-2-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида (45,0 г, 180 ммоль) в ацетонитриле добавляли диизопропилэтиламин (94 мл, 541 ммоль) с последующим добавлением 4,6-дихлор-5-фторпиримидина (18,81 мл, 180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Летучие органические вещества удаляли под вакуумом с получением густого янтарного маслянистого вещества. Маслянистое вещество выливали в воду, и продукт экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом с получением желтоватого твердого вещества. Это твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии Biotage™ (градиент гексан:этилацетат) с получением 5-(1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (40,4 г, 118 ммоль, выход 65,2%) в виде белого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для  $C_{14}H_{16}ClF_2N_5O$ : 343,76, найдено: ЖХМС  $m/z=344,2 [M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ч/млн 1,77-1,81 (д,  $J=20$  Гц, 6H), 1,98-2,07 (м, 2H), 2,20-2,27 (м, 2H), 3,28-3,35 (м, 3H), 4,48-4,54 (м, 2H), 8, 17 (с, 1H).

Пример 1.8. Получение 4-амино-3-фтор-N,N-диметилбензамида.

Способ А.

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, добавляли 4-амино-3-фторбензойную кислоту (40 г, 258 ммоль), диметиламин (520 мл, 1,04 моль) и дихлорметан (1 л). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли с помощью капельной воронки 1-пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид (250 г, 393 ммоль). Через 1 ч добавление завершали и смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи раствор концентрировали при пониженном давлении и осадок экстрагировали дихлорметаном и промывали водным раствором 2 М NaOH. Органические фазы высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии Biotage™ (градиент гексан: этилацетат) с получением 4-амино-3-фтор-N,N-диметилбензамида (31,9 г, 175 ммоль, выход 67,9%) в виде коричневого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для  $C_9H_{11}FN_2O$ : 182,2, найдено: ЖХМС  $m/z=183,3 [M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ч/млн 3,05 (с, 6H), 3,91 (уш.с, 2H), 6,76 (т,  $J=10$  Гц, 1H), 7,07 (дт,  $J=8,15, 0,85$  Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J=11,43, 1,83$  Гц, 1H).

Способ В.

4-Амино-3-фторбензойную кислоту (CAS # 455-87-8, 221,85 г, 1,402 моль) суспендировали в ацетонитриле (1,80 л). К этой суспензии добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (250 г, 1,542 моль) при комнатной температуре и реакция кипела, и раствор становился прозрачным. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли N-этил-N'-изопропилпропан-2-амин (0,416 л, 2,383 моль) с последующим добавлением диметиламина гидрохлорида (137 г, 1,682 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХМС показала, что реакция была завершена. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок растворяли в ДХМ (2 л) и промывали 1 М HCl (2×2 л). Разделение слоев было трудно наблюдать вследствие наличия некоторых твердых веществ. Полученную смесь отфильтровывали и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали ДХМ (2×2 л). Органические слои объединяли и высушивали ( $Na_2SO_4$ ), отфильтровывали с помощью вакуумной фильтрации через воронку из спеченного стекла, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 270 г темно-коричневого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли смесь 2:1 толуол:гексан

(2000 мл) и смесь нагревали до 45°C до образования суспензии. Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и промывали смесью 1:1 толуол:гексан (2 л) и гексаном (2 л). Полученное твердое вещество высушивали (в вакуумной печи). Фильтрат содержал некоторое количество продукта, и растворитель удаляли при пониженном давлении и суспензию повторяли. Первая партия составляла 196 г и 2-ая партия содержала 32,528 г. Обе партии были одинаковыми согласно ЯМР и ЖХ/МС и были объединены с получением 4-амино-3-фтор-N,N-диметилбензамида (CAS # 536748-06-8, 228,93 г, 1,257 моль, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч/млн 2,9 (с, 6H), 5,5 (с, 2H), 6,8 (т, 1H), 7,0 (дд, J=8,21, 1,9 Гц, 1H), 7,1 (дд, J=12,13, 1,8 Гц, 1H).

Точная масса, вычисленная для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O: 182,2, найдено: ЖХМС m/z=183,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.9. Получение этил 1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата.

В 5-л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и патрубком ввода азота, загружали следующие компоненты: 4,6-дихлор-5-фторпиримидин (332,574 г, 1,992 моль) с помощью ацетонитрила (2,6 л). Следующие компоненты объединяли в капельной воронке: этил пиперидин-4-карбоксилат (CSA # 1126-09-6, 0,316 л, 1,992 моль) и ДИЭА (0,522 л, 2,988 моль). Содержание капельной воронки медленно добавляли в колбу (экзотермическая реакция). Капельную воронку промывали АСН. ЖХ/МС занимала 30 мин после завершения добавления и реакцию определяли как завершенную. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого осадка. Осадок растворяли в EtOAc (3,0 л) и промывали 1 М HCl (2×2,0 л), промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (1×2,0 л) и промывали насыщенным NaCl (1 л). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), отфильтровывали с помощью вакуумной фильтрации через стекловолокнистую бумагу и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением этил 1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата (586,2 г, 2,037 моль, выход 102%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Указанное в заголовке соединение содержало некоторое количество EtOAc по оценке ЯМР.

Точная масса, вычисленная для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 287,08, найдено: ЖХМС m/z=288,4/290,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч/млн 1,2 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,6 (кв., J=13,6, 3,8 Гц, 2H), 1,9 (дд, J=13,5, 3,7 Гц, 2H), 2,7-2,8 (м, 1H), 3,2-3,3 (м, 2H), 4,1 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,3 (д, 2H), 8,2 (д, J=1,5 Гц, 1H).

Пример 1.10. Получение этил 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата.

В 5-л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой, патрубком ввода азота и обратным холодильником, загружали следующие компоненты под атмосферой N<sub>2</sub>: этил 1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат (362 г, 1,257 моль), 4-амино-3-фтор-N,N-диметилбензамид (229 г, 1,257 моль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (59,6 г, 126 ммоль), карбонат цезия (491 г, 1,508 моль) и диацетоксипалладий (14,11 г, 62,8 ммоль) с помощью диоксана (2 л). Смесь нагревали до 102°C в течение 2 ч. Через 2 ч реакция была завершена с помощью ЖХ/МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc (2 л) и обрабатывали небольшим количеством древесного угля. Эту неочищенную смесь отфильтровывали через слой силикагеля (12 см высота в 6-л фильтр-воронке) и промывали дополнительным количеством EtOAc (6×2 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха и высушивали при высоком вакууме с получением этил 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата (520,02 г, 1,2 моль, выход 95%) в виде коричневого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 433,19, найдено: ЖХМС m/z=434,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч/млн. 1,2 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,5-1,7 (м, 2H), 1,9 (дд, J=13,3, 3,4 Гц, 2H), 2,61-2,71 (м, 1H), 3,0 (с, 6H), 3,1 (т, J=11,2 Гц, 2H), 4,08 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 4,2 (д, J=13,4 Гц, 2H), 7,2 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=11,1, 1,8 Гц, 1H), 7,6 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,9 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,8 (с, 1H).

Пример 1.11. Получение 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

В 5-л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой и обратным холодильником, загружали следующие компоненты: этил 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат (260 г, 0,6 моль) и триэтиламин (251 мл, 1,8 моль) с помощью MeCN (2 л) и воды (40,8 мл). К этому добавляли бромид лития (521 г, 5,998 моль) порционно (экзотермическая реакция), поддерживая внутреннюю температуру ниже 50°C. Смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь отфильтровывали и твердое вещество промывали MeCN (2×1 л). Твердое вещество растворяли в горячей воде (2 л) и раствор охлаждали на ледяной бане. В холодную смесь медленно добавляли 10н. HCl (водный) с помощью капельной воронки до pH 1. Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации, промывали 1н. HCl (водный) (1 л) и высушивали в сушильном шкафу при 45°C и при высоком вакууме с получением 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (231 г, 0,570 моль, выход 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества,

Точная масса, вычисленная для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 405,16, найдено: ЖХМС m/z=406,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ч/млн. 1,5-1,7 (м, 2H), 1,9 (дд, J=13,4, 3,0 Гц, 2H), 2,5-2,6 (м, J=10,8,

10,8, 4,0, 3,9 Гц, 1Н), 3,0 (с, 6Н), 3,1 (т, J=11,2 Гц, 2Н), 4,2 (д, J=13,39 Гц, 2Н), 7,2 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1Н), 7,3 (дд, J=10,9, 1,8 Гц, 1Н), 7,6 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 8,0 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 9,1 (уш.с, 1Н), 11,3 (уш.с, 1Н).

Пример 1.12. Получение 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (соединение 1).

Способ А.

К суспензии 5-(1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (1,0 г, 2,91 ммоль) и 4-амино-3-фтор-N,N-диметилбензамида (0,530 г, 2,91 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,131 г, 0,582 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (0,552 г, 1,164 ммоль) и карбонат цезия (3,32 г, 10,18 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию постепенно нагревали до 95°C на масляной бане и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (2×50 мл), высушивали над сульфатом магния, отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии Biotage™ (градиент гексан:этилацетат) с получением 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (0,715 г, 1,461 ммоль, выход 50,2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 489,5, найдено: ЖХМС m/z=490,4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 1,79 (д, J=20 Гц, 6Н), 2,02 (дд, J=13,83, 3,85 Гц, 2Н), 2,21 (дд, J=13,52, 3,66 Гц, 2Н), 3,07 (уш.с, 6Н), 3,19-3,40 (м, 3Н), 4,36-4,56 (м, 2Н), 6,86-7,02 (м, 1Н), 7,18-7,32 (м, 2Н), 8,14 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,55 (т, J=8,46 Гц, 1Н).

Способ В.

В 5-л трехгорлую круглодонную колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой и патрубком ввода азота, загружали следующие компоненты: 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (340 г, 0,839 моль) и ди-(1Н-имидазол-1-ил)метанон (143 г, 0,881 моль) с помощью MeCN (2 л). Через 5 мин реакционная смесь становилась однородной. Реакцию продолжали в течение 30 мин. ЖХМС при t=30 мин (455,46 [M+H]<sup>+</sup>) показала, что активированная кислотой реакция была завершена. К полученной смеси добавляли (Z)-2-фтор-N'-гидрокси-2-метилпропанамид (106 г, 0,881 моль) и реакцию продолжали в течение 16 ч. Через 16 ч полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации. Твердое вещество промывали MeCN (2л) с последующим промыванием МТБЭ (2 л) и гексаном (2 л) и высушивали (в вакуумной печи) высоким вакуумом и без нагревания с получением (E)-1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-1-(гидроксиимино)-2-метилпропил)пиперидин-4-карбоксамид (330 г, 650 ммоль, выход 78%) в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 507,22, найдено: ЖХМС m/z=508,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч/млн 1,7 (с, 3Н), 1,8 (с, 3Н), 1,8-1,9 (м, 2Н), 2,1 (дд, J=13,1, 2,8 Гц, 2Н), 3,0 (с, 6Н), 3,2-3,3 (м, 2Н), 3,4-3,5 (м, J=11,0, 11,0, 4,0, 3,9 Гц, 1Н), 4,3 (д, J=13,4 Гц, 2Н), 7,2 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1Н), 7,3 (дд, J=11,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,6 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,9 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,8 (с, 1Н).

Фильтрат еще содержал некоторое количество продукта по оценке ЖХ/МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением черного маслянистого вещества (250 г). Черное маслянистое вещество не объединяли с твердым веществом, но вместо этого нагревали до 90°C под вакуумом в течение 16 ч. Через 16 ч реакция завершалась и растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок разбавляли EtOAc и пропускали через пробку силикагеля, используя 2-л крупнодисперсную воронку с диаметром 14 см и заполненную на 7 см силикагелем. Продукт элюировали 2 л EtOAc с получением 36 г розоватого твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТБЭ с получением 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (19,2 г, 39,2 ммоль, выход 4,68%) в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества, выход 2.

(E)-1-(6-(4-(Диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-1-(гидроксиимино)-2-метилпропил)пиперидин-4-карбоксамид (330 г, 650 ммоль) переносили в 2-л круглодонную колбу и добавляли ДМА (500 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч. Реакция была завершена по оценке ЖХ/МС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeCN. Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации с получением 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (250 г, 511 ммоль, выход 60,9%) в виде белого твердого вещества (выход 1). Фильтрат еще содержал некоторое количество продукта. ДМА и MeCN удаляли при пониженном давлении, и полученный осадок растирали с МТБЭ с получением 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (96 г, 196 ммоль, выход 23,38%) в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 3). Все выходы 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида содержали менее 6% исходного материала 1-(6-(4-(диметилкарбамоил)-2-фторфениламино)-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Для удаления исходного материала каждый выход растворяли (выход 2 и выход 3 объединяли) в ДМА (500 мл для выхода 1 и 230 мл для объединен-

ного выхода 2,3) при температуре 100°C. Как только твердое вещество растворялось, аккуратно добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (500 мл для выхода 1 и 230 мл для объединенного выхода 2,3) для выделения продукта. Смесь разбавляли DI водой (1,250 л для выхода 1 и 0,576 л для объединенного выхода 2,3). Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и промывали водой с получением 200 г в виде белого с желтоватым или сероватым оттенком твердого вещества (из выхода 1) и 92,8 г в виде светло-коричневого твердого вещества (из выхода 2,3), в общем количестве 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (292,8 г, 598 ммоль, выход 71,3%).

3-Фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид (281,8 г, 576 ммоль) растворяли в ДМА (600 мл) и нагревали до 100°C в 5-л трехгорлой круглодонной колбе, присоединенной к механической мешалке. После того как все твердые вещества переходили в раствор, осторожно добавляли DI воду (600 мл). Реакционную смесь затем разбавляли еще DI водой (1800 мл) для доведения общего объема до 10X по весу. Полученный осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и промывали водой. Осадок высушивали под вакуумом на воронке из спекшегося стекла. Когда осадок преимущественно высушивали, его сушили дополнительно (в вакуумной печи) при 45°C в высоком вакууме в течение ночи с получением 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (279,4 г, 571 ммоль, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества.

Пример 1.13. Получение 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамида (соединение 2).

Стадия А. Получение этил-3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензоата.

Суспензию 5-(1-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазола (1,0 г, 2,91 ммоль), этил-4-амино-3-фторбензоата (0,533 г, 2,91 ммоль), диацетоксипалладия (0,098 г, 0,436 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино) ферроцена (0,414 г, 0,873 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,464 г, 7,56 ммоль) в диоксане (10 мл) стандартно нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали с получением осадка и осадок очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли, подщелачивали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (воды.), частично концентрировали под вакуумом и экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,039 ммоль, выход 70%).

Точная масса, вычисленная для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 490,2, найдено: ЖХМС m/z=491,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 1,39 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,97-2,08 (м, 2H), 2,17-2,25 (м, 2H), 3,22-3,33 (м, 3H), 4,37 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 4,42-4,50 (м, 2H), 7,04-7,10 (м, 1H), 7,78 (дд, J=11,87, 1,89 Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 1H), 8,15-8,18 (м, 1H), 8,66 (т, J=8,46 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензойной кислоты.

К раствору этил-3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензоата (440 мг, 0,897 ммоль) в смешанном растворителе из метанола (15 мл) и ТГФ (5,0 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (188 мг, 4,49 ммоль) и воду (5,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляли 1н. HCl (водн.) до pH 2-3 и концентрировали под вакуумом для удаления органических растворителей. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (394,3 мг, 0,853 ммоль, выход 95%).

Точная масса, вычисленная для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 462,2, найдено: ЖХМС m/z=463,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 1,77 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,98-2,07 (м, 2H), 2,19-2,23 (м, 2H), 3,23-3,34 (м, 3H), 4,43-4,51 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,83 (дд, J=11,87, 1,89 Гц, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 8,17-8,19 (м, 1H), 8,71 (т, J=8,34 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамида (соединение 2).

К раствору 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензойной кислоты (73 мг, 0,158 ммоль) и NATU (70 мг, 0,184 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли метанамин (315 мкл, 0,630 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь очищали с помощью ВЭЖХ (5-95% CH<sub>3</sub>CN). Фракции, содержащие целевой продукт, частично концентрировали и осадок экстрагировали 1 М NaOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические фазы высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (51,9 мг, 0,109 ммоль, выход 69%).

Точная масса, вычисленная для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 475,2, найдено: ЖХМС m/z=476,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ч/млн 1,77 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,98-2,07 (м, 2H), 2,19-2,23 (м, 2H), 3,02 (д, J=4,80 Гц, 3H), 3,23-3,31 (м, 3H), 4,43-4,48 (м, 2H), 6,04-6,05 (м, 1H), 7,00-7,02 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,62 (дд, J=11,87, 1,89 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,39 Гц, 1H), 8,61 (т, J=8,34 Гц, 1H).

Пример 1.14. Получение 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамида (соединение 3).

К суспензии 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензойной кислоты (см. пример 1.13, стадия В, 50 мг, 0,108 ммоль), хлорида аммония (17,35 мг, 0,324 ммоль) и НАТУ (61,7 мг, 0,162 ммоль) в ДМФ (2 мл) в запаянной пробирке добавляли N-этил-N'-изопропилпропан-2-амин (0,094 мл, 0,541 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь непосредственно очищали с помощью преп. ВЭЖХ. Очищенные фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) и испаряли  $\text{MeCN}$  с образованием твердого вещества. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (22,5 мг, 0,049 ммоль, выход 45,1%) в виде белого твердого вещества.

Точная масса, вычисленная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ : 461,2, найдено: ЖХМС  $m/z=462,4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ч/млн. 1,80 (д,  $J=21,5$  Гц, 6H), 2,00-2,07 (м, 2H), 2,19-2,23 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 3H), 4,44-4,49 (м, 2H), 5,74 (уш.с, 2H), 7,06 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J=8,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J=11,9, 2,0$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,66 (т,  $J=8,3$  Гц, 1H).

Пример 2. In vivo влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (соединение 1) на гомеостаз глюкозы у крыс-самцов ZDF с диабетом (оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ)).

Крыс-самцов ZDF не кормили в течение 18 ч и случайным образом группировали ( $n=6$ ) для получения агониста GPR119 (соединения 1) при 0,3, 3, 10 или 30 мг/кг (мг соединения на кг массы тела). Соединение доставляли перорально через желудочный зонд (п/о объем 4 мл/кг) за 60 мин до болюса глюкозы (3 г/кг) (время=-60 мин на фиг. 1), с отдельной группой, получавшей наполнитель (20% гидроксипропил-бета-циклодекстрин) в качестве контроля. В момент времени 0 мин вводили болюс глюкозы. Уровни глюкозы в крови оценивали с помощью глюкометра (One-Touch Ultra™, LifeScan) при времени -60 мин (до введения соединения), при 0 мин (в момент, когда вводили болюс глюкозы) и через 30, 60, 90 и 120 мин после болюса глюкозы. Концентрация глюкозы в плазме крови (мг/дл) в различные моменты времени показана на фиг. 1 и в табл. 1. Прирост уровня глюкозы (AUC (площадь под кривой) снижение) у животных, обработанных соединением, относительно контрольного наполнителя показан на фиг. 2 и в табл. 2. Данные результаты показали, что агонист GPR119, 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид (соединение 1), понижал уровни глюкозы в крови после введения глюкозы у крыс ZDF с диабетом.

Таблица 1

Время (мин)	Уровень глюкозы в плазме крови (мг/дл)									
	Соединение 1 доза (мг/кг)									
	20% HPCD		0.3		3.0		10.0		30.0	
	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM
-60	106.7	3.2*	106.3	5.7*	110.0	5.2*	108.7	3.1*	104.8	4.8*
0	93.2	4.8*	89.7	3.0*	82.7	3.0*	76.0	3.0*	93.0	4.1*
30	217.7	14.7*	201.7	17.7*	184.5	15.0*	174.0	19.3*	197.0	23.6*
60	197.3	16.2*	192.2	21.7*	144.2	12.5*	135.8	11.5*	124.8	10.8*
90	182.3	17.7*	185.3	15.0*	151.2	8.9*	141.3	10.2*	135.8	6.7*
120	163.0	10.3*	154.8	13.2*	146.2	4.6*	132.5	7.9*	130.2	6.7*

\*N=6.

SEM = Стандартная погрешность средней величины.

Таблица 2

Соединение 1 доза (мг/кг)	% Ингибирования прироста глюкозы
0.3	6.5
3	47.0
10	60.1
30	52.1

Пример 3. In vivo влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида (соединение 1) на гомеостаз глюкозы (оральный тест на толерантность к глюкозе (ОТТГ)) у мышей-самцов 129SVE.

Мышей-самцов 129SVE (приблизительно 8-недельного возраста) не кормили в течение 18 ч и случайным образом группировали ( $n=6$ ) для получения агониста GPR119 (соединения 1) при 0,3, 3 или 30 мг/кг (мг/кг массы тела). Соединение доставляли перорально через желудочный зонд (п/о объем 4 мл/кг) за 30 мин до болюса глюкозы (3 г/кг) (время=-30 мин на фиг. 3), с отдельной группой, получавшей наполнитель (20% гидроксипропил-бета-циклодекстрин) в качестве контроля. В момент времени 0 мин вводили болюс глюкозы. Уровни глюкозы в крови оценивали с помощью глюкометра (One-Touch

Ultra™, LifeScan) при времени -30 мин (до введения соединения), при 0 мин (в момент, когда вводили болюс глюкозы) и через 20, 40, 60, 120 мин после болюса глюкозы. Концентрация глюкозы в плазме крови (мг/дл) в различные моменты времени показана на фиг. 3 и в табл. 3. Прирост уровня глюкозы (AUC (площадь под кривой) снижение) у животных, обработанных соединением, относительно контрольного наполнителя показан на фиг. 4 и в табл. 4. Данные результаты показали, что агонист GPR119, 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид (соединение 1), понижал уровни глюкозы в крови после введения глюкозы у мышей 129SVE.

Таблица 3

Время (мин)	Уровень глюкозы в плазме крови (мг/дл)							
	Соединение 1 доза (мг/кг)							
	20% HPCD		0.3		3.0		30.0	
	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM
-30	52.2	3.0*	58.5	4.0*	63.5	3.3*	64.5	7.6*
0	64.7	2.7*	74.2	5.1*	75.2	2.1*	78.7	7.6*
20	249.5	9.4*	221.3	13.4*	206.7	11.0*	185.8	8.1*
40	294.3	18.5*	274.8	6.4*	233.0	9.8*	216.0	7.7*
60	291.3	13.8*	258.2	9.6*	213.5	12.1*	191.7	10.8*
120	185.8	13.3*	154.5	8.5*	138.2	4.6*	138.7	13.4*

\*N=6.

SEM = Стандартная погрешность средней величины.

Таблица 4

Соединение 1 доза (мг/кг)	% Ингибирования прироста глюкозы
0.3	16.9
3	34.8
30	42.1

Пример 4. In vivo влияние 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-даметилбензида (соединение 1) на высвобождение инкретинового гормона ГИП.

Мышей-самцов 129SVE (приблизительно 8-недельного возраста) не кормили в течение 18 ч и случайным образом группировали (n=6) для получения агониста GPR119 (соединения 1) при пероральной дозе 0,1, 0,3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг (мг/кг массы тела). Соединения доставляли перорально через желудочный зонд (п/о объем 4 мл/кг) и после 45 мин собирали образцы крови для определения общих уровней ГИП в плазме крови. Отдельная группа получала наполнитель (PET: 80% PEG400, 10% этанол, 10% Твин80) в качестве контроля. Уровни ГИП в плазме крови определяли с помощью набора Total GIP ELISA от Millipore. Результаты показаны на фиг. 6 и в табл. 5.

Таблица 5

Соединение 1 доза (мг/кг)	Общий уровень ГИП в плазме крови у мышей Общий уровень ГИП, пг/мл	Соединение 1 доза (мг/кг)	Общий уровень ГИП в плазме крови у мышей Общий уровень ГИП, пг/мл
наполнитель	36.01	3	318.5
0.1	60.92	10	444.8
0.3	68.21	30	695.0
1	183.8		

Пример 5. Гомогенная флуоресценция с разрешением по времени (HTRF®) анализ для прямого измерения цАМФ.

Агонист GPR119, Соединение 1 оценивали с помощью HTRF® анализа на обнаружение цАМФ в соответствии с инструкцией производителя (Cisbio, cAMP Dynamic 2 Assay Kit; #62AM4PEJ) с использованием клеток CHO-K1, стабильно экспрессирующих рецептор GPR119. Кратко, CHO-K1 клетки трансфектировали лентивирусным вектором, кодирующим нуклеотидную последовательность GPR119 (NCBI мРНК и белка контрольные последовательности: NM\_178471.2 & NP\_848566, (GPR119 был также назван как глюкозозависимый инсулинотропный рецептор (GDIR)). N-конец GPR119 нуклеотидной последовательности модифицировали для замещения первого метионин-кодирующего кодона с нуклеотидной последовательностью, кодирующей стандартные девять аминокислот, гемагглютининовые метки. После трансдукции выделяли клетки, экспрессирующие рецептор GPR119, и выделяли единственный клон после стандартных методов клонирования серийных разведений. В день исследования культивируемые клетки CHO-GPR119 собирали, суспендировали в буфере для анализа и помещали в 384-луночные планшеты (PerkinElmer Proxiplate # 6008280) при плотности 2000 клеток/луночку. цАМФ калибровочная кривая была включена на каждом планшете. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО, серийно разбавляли

в ДМСО и затем разбавляли в буфере для анализа перед добавлением к клеткам. Исследуемые соединения оценивали в трех повторениях с использованием 10-точечного, 5-кратного последовательного разбавления, начиная с 10 мкМ. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 0,5%. Соединения и клетки инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем в каждую лунку добавляли проявляющие реагенты (цАМФ-D2 в буфере для клеточного лизиса с последующим добавлением европейский криптан-меченного анти-цАМФ антитела). Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч до считывания данных. Измерения флуоресценции с разрешением по времени проводили на PerkinElmer Envision™ или BMG Pherastar™ планшет-ридерах. Соединение N-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-6-(4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-амин использовали в качестве положительного контроля в каждом измерении, в то время как буфер для анализа, содержащий 0,5% ДМСО, использовали в качестве отрицательного контроля. С помощью анализа HTRF® наблюдали величины EC<sub>50</sub> для следующих агонистов GPR119:

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид (соединение 1), 23,4 нМ (n=32);

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамид (соединение 2), 27,0 нМ (n=9) и

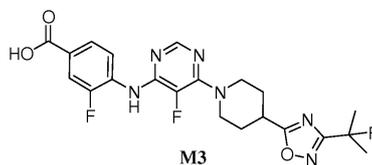
3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамид (соединение 3), 28,2 нМ (n=3).

Пример 6. *In vivo* и *in vitro* метаболизм 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензида (соединение 1).

Пример 6.1: *In vivo* метаболизм соединения 1:

Метаболиты соединения 1 идентифицировал/ в образцах плазмы, собранных из различных фармакокинетических исследований у различных видов.

Четырем видам, мышь, крыса, собака и обезьяна, вводили соединение 1 и образцы плазмы забирали в заданные моменты времени от каждого из видов в соответствии с определенными протоколами исследования. Образцы затем обрабатывали и подвергали ЖХ/МС/МС анализу для идентификации и количественного определения метаболитов. Три метаболита, обозначенные М1 (соединение 2), М2 (соединение 3) и М3, идентифицировали в образцах плазмы от различных видов. М1 метаболит идентифицировали как продукт моно-N-деметилирования соединения 1, и М2 метаболит представлял собой продукт ди-N-деметилирования соединения 1. Третий метаболит М3 (т.е. 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензойная кислота, см. ниже) был определен как карбоновая кислота соединения 1.



Было обнаружено, что М1 и М2 метаболиты являются фармакологически активными (см. пример 5), тогда как было показано, что М3 метаболит имеет по существу небольшую активность (EC<sub>50</sub>=100 мкМ, HTRF® анализ). Количественная оценка этих трех метаболитов показала, что порядок образования в образцах плазмы представлял собой М3>М1>М2. Было обнаружено, что М3 представляет собой основной циркулирующий метаболит у всех видов. М2 не наблюдался в образцах плазмы собаки при используемых аналитических условиях.

Пример 6.2.: *In vitro* метаболизм соединения 1 в микросомах печени у различных видов.

Соединение 1 инкубировали с микросомальным протеином печени мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека (0,25 мг/мл конечная концентрация) в 100 мМ калий-фосфатном буфере, содержащем 3 мМ MgCl<sub>2</sub> и 1 мМ ЭДТА (рН 7,4), в течение периода времени в присутствии или при отсутствии β-NADPH. Затем образцы обрабатывали и анализировали супернатант с помощью ЖХ-МС/МС для идентификации и количественного определения метаболитов.

Три метаболита, М1 (моно-N-деметилирование), М2 (ди-N-деметилирование) и М3 (карбоновая кислота), были обнаружены при микросомальной инкубации всех видов, включая человека. Метаболиты М1, М2 и М3 также были определены количественно при инкубации микросом печени у всех видов. Скорости образования данных метаболитов была различна у видов, однако три метаболита, наблюдаемые в микросомах печени доклинических видов, были обнаружены в микросомах печени человека (фиг. 9-11). Скорость образования М1 была самой высокой с последующей М2 и М3 при *in vitro* используемых экспериментальных условиях. М2 оказался вторичным метаболитом М1. Образование М2 в микросомах печени собаки было незначительным.

Пример 7. Порошковая рентгеновская дифракция.

Данные порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) собирали на порошковом дифрактометре X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) с источником Cu, установленном при 45 кВ и 40 мА, Cu(Kα) излуче-

нием и X'Celerator детектором. Образцы добавляли в держатель образца и выравнивали поверхность с помощью шпателя и бумаги для взвешивания. С вращением образцов получали рентгеновскую дифрактограмму с помощью 12-мин сканирования в диапазоне 5-40°2θ. Данные дифракции просматривали и анализировали с помощью X'Pert Data Viewer Software, version 1.0a и X'Pert HighScore Software, version 1.0b. Рентгеновская порошковая дифрактограмма для безводной кристаллической формы соединения 1 показана на фиг. 6.

Пример 8. Дифференциальная сканирующая калориметрия.

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили с использованием TA Instruments, Q2000 при скорости нагревания 10°С/мин. Измерительные приборы были откалиброваны по температуре и энергии, используя температуру плавления и энтальпию плавления стандарта индия. Тепловые явления (десольватация, плавление и т.д.) оценивали с использованием Universal Analysis 2000 software, version 4. 1D, Build 4.1.0.16. Термограмма ДСК для безводной кристаллической формы соединения 1 показана на фиг. 7.

Пример 9. Термогравиметрический анализ.

Термогравиметрические анализы (ТГА) проводили с использованием TA Instruments TGA Q500 или Q5000 при скорости нагревания 10°С/мин. Измерительный прибор был откалиброван с использованием стандартного веса для весов и стандартов алюминия и никеля для термокамеры (измерения точки Кюри). Тепловые явления, такие как потеря веса, рассчитывают с использованием Universal Analysis 2000 software, version 4.1D, Build 4.1.0.16. Термограмма ТГА для безводной кристаллической формы соединения 1 показана на фиг. 7.

Пример 10. Анализ динамической сорбции влаги.

Изучение динамической сорбции влаги (ДСВ) проводили с использованием анализатора динамической сорбции влаги VTI Corporation, SGA-100. Образцы получали для анализа ДСВ с помощью размещения от 5 до 20 мг образца в протарированный держатель образца. Образец помещали на подвешенную проволоку весов VTI. Стадию сушки проводили, как правило, при температуре 40°С и 0,5-1% ОВ в течение 1 ч. Температура изотермы представляет собой 25°С. Определенные показания % ОВ обычно находились в диапазоне от 10 до 90% ОВ с интервалами от 10 до 20% ОВ. Изменение вес.% менее чем на 0,010% более 10 мин или до 2 ч, в зависимости от того, что произошло первым, было необходимо перед продолжением до следующего показания % ОВ. Содержание воды в уравновешенном образце, как описано выше, определяли при каждом показании % ОВ. Профиль динамической сорбции влаги для безводной кристаллической формы соединения 1 показан на фиг. 8.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные модификации, дополнения и замены в иллюстративных примерах, изложенных в настоящем описании, могут быть сделаны без отступления от сущности изобретения и, таким образом, рассматриваются в объеме изобретения.

Цитирование любой ссылки по всему объему данного документа не должно быть истолковано как признание, что такая ссылка является прототипом заявки на данное изобретение.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамид;

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамид и

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамид.

2. Соединение, выбранное из 3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N,N-диметилбензамида и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

3. Соединение, выбранное из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)-N-метилбензамид и

3-фтор-4-(5-фтор-6-(4-(3-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино)бензамид.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Способ получения композиции по п.4, включающий стадию смешивания соединения по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемого носителя.

6. Способ повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или композиции по п.4.

7. Применение соединения по любому из пп.1-3 при получении лекарственного средства для повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента.

8. Лекарственное средство для модулирования активности GPR119 рецептора у человека или животного, содержащее соединение по любому из пп.1-3.

9. Лекарственное средство для повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента, содержащее соединение по любому из пп.1-3.

10. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-3, в способе лечения путём модуляции активности GPR119-рецептора в человеке или животном.

11. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-3, в способе повышения секреции инкретина у пациента или повышения уровня инкретина в крови у пациента.

12. Способ по п.6, в котором указанный инкретин представляет собой ГПП-1.

13. Способ по п.6, в котором указанный инкретин представляет собой ГИП.

14. Способ по п.6, в котором указанный инкретин представляет собой РУУ.

15. Применение по п.7, в котором указанный инкретин представляет собой ГПП-1.

16. Применение по п.7, в котором указанный инкретин представляет собой ГИП.

17. Применение по п.7, в котором указанный инкретин представляет собой РУУ.

18. Лекарственное средство по п.9, в котором указанный инкретин представляет собой ГПП-1.

19. Лекарственное средство по п.9, в котором указанный инкретин представляет собой ГИП.

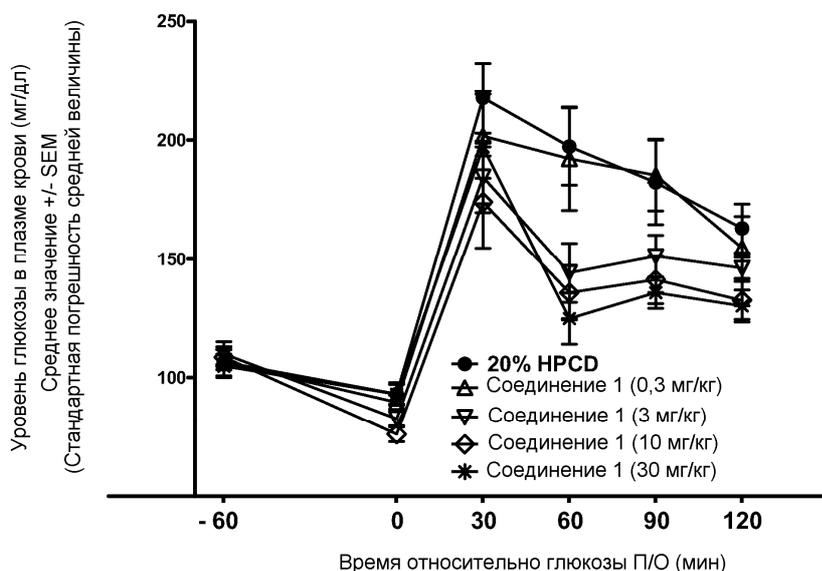
20. Лекарственное средство по п.9, в котором указанный инкретин представляет собой РУУ.

21. Применение по п.11, в котором указанный инкретин представляет собой ГПП-1.

22. Применение по п.11, в котором указанный инкретин представляет собой ГИП.

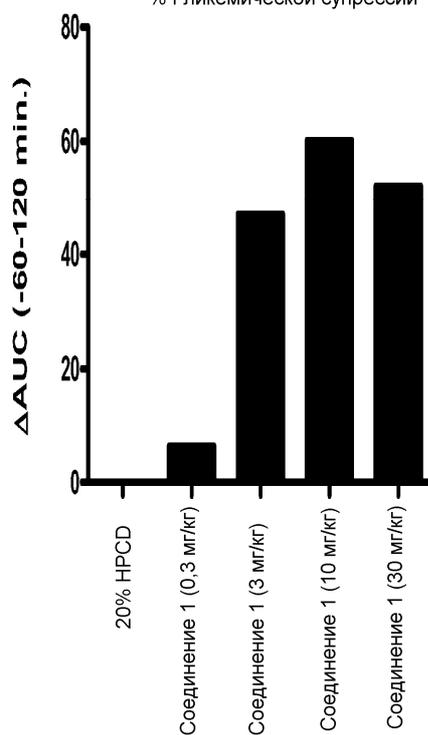
23. Применение по п.11, в котором указанный инкретин представляет собой РУУ.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 1 НА ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ У КРЫС-САМЦОВ ZDF С ДИАБЕТОМ (ОРАЛЬНЫЙ ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ (ОТТГ))



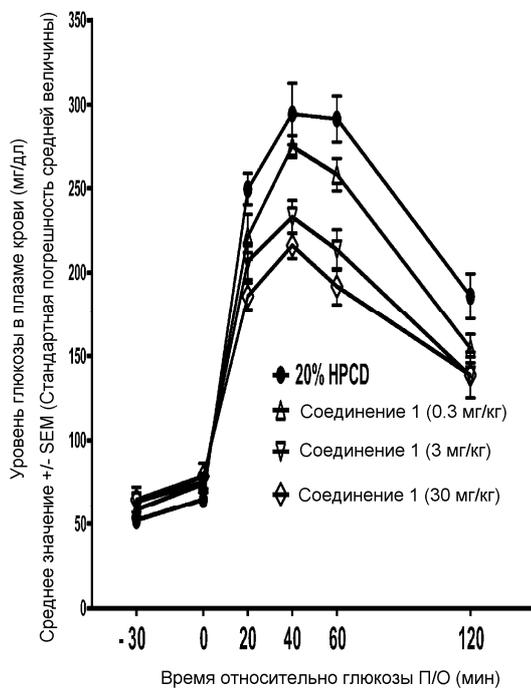
Фиг. 1

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 1 НА ПРОЦЕНТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО  
ИНГИБИРОВАНИЯ У КРЫС-САМЦОВ ZDF С ДИАБЕТОМ  
% Гликемической супрессии



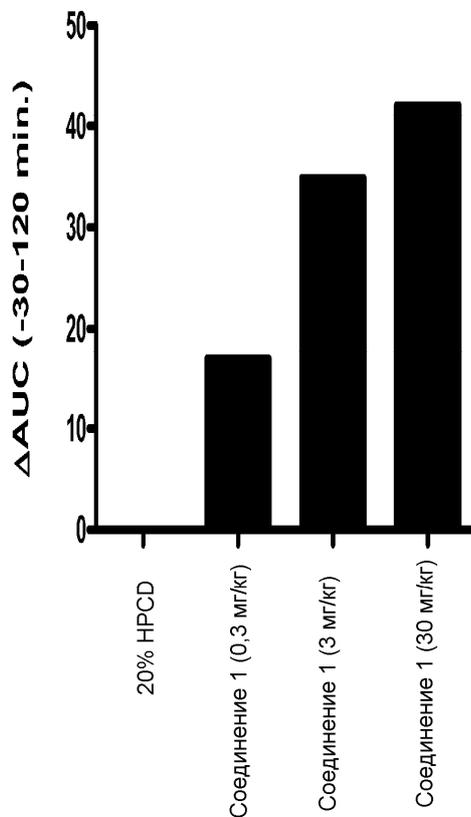
Фиг. 2

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 1 НА ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ У МЫШЕЙ-САМЦОВ  
129SVE (ОРАЛЬНЫЙ ТЕСТ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ (ОТТГ))



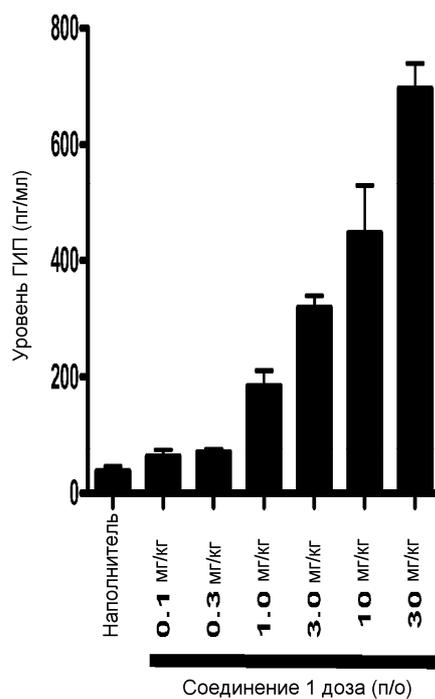
Фиг. 3

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 1 НА ПРОЦЕНТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО  
ИНГИБИРОВАНИЯ У МЫШЕЙ-САМЦОВ 129SVE  
% Гликемической супрессии



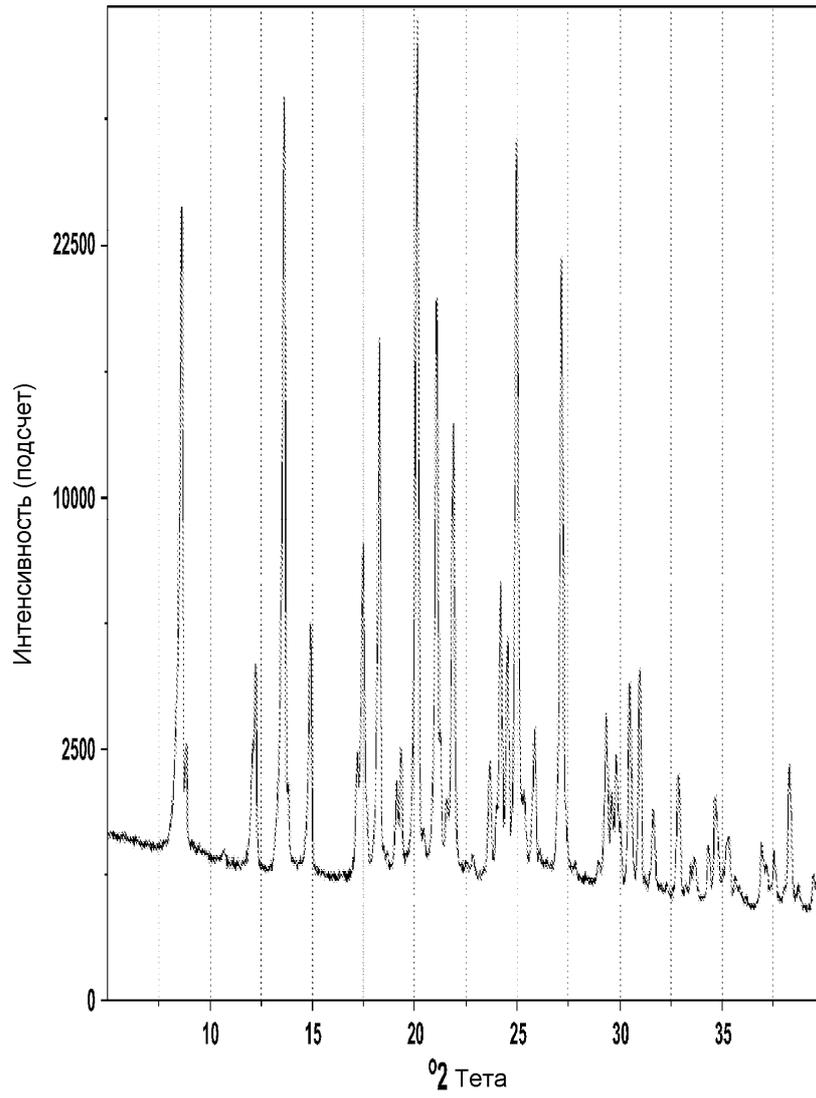
Фиг. 4

IN VIVO ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ 1  
НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГОРМОНА-ИНКРЕТИНА ГИП



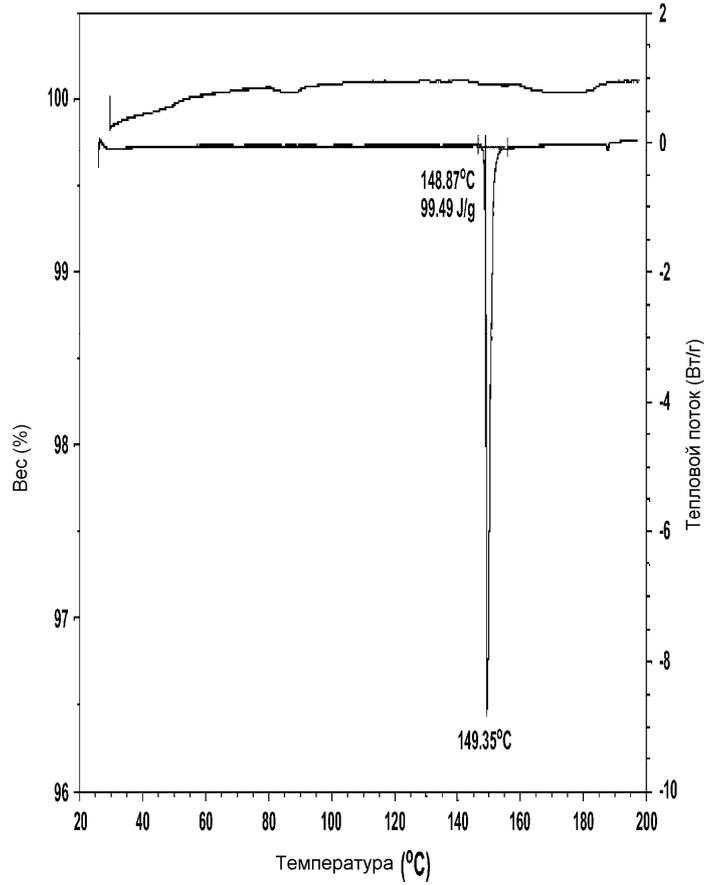
Фиг. 5

РХRD СОЕДИНЕНИЯ 1 (БЕЗВОДНАЯ ФОРМА)



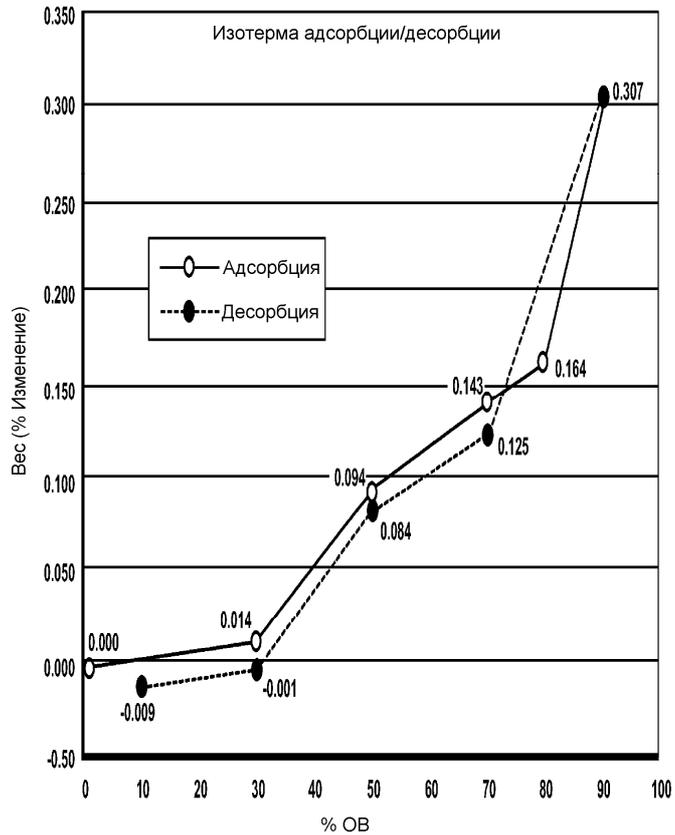
Фиг. 6

ДСК И ТГА СОЕДИНЕНИЯ 1 (БЕЗВОДНАЯ ФОРМА)



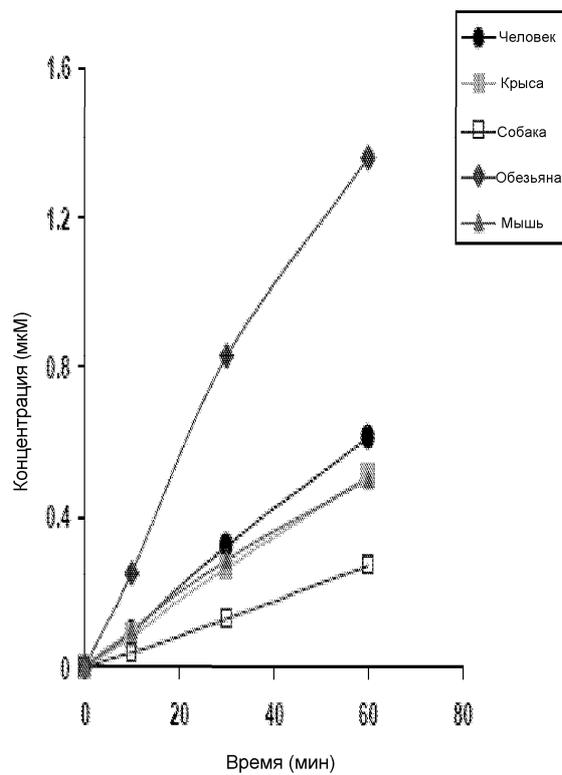
Фиг. 7

ДСВ СОЕДИНЕНИЯ 1 (БЕЗВОДНАЯ ФОРМА)



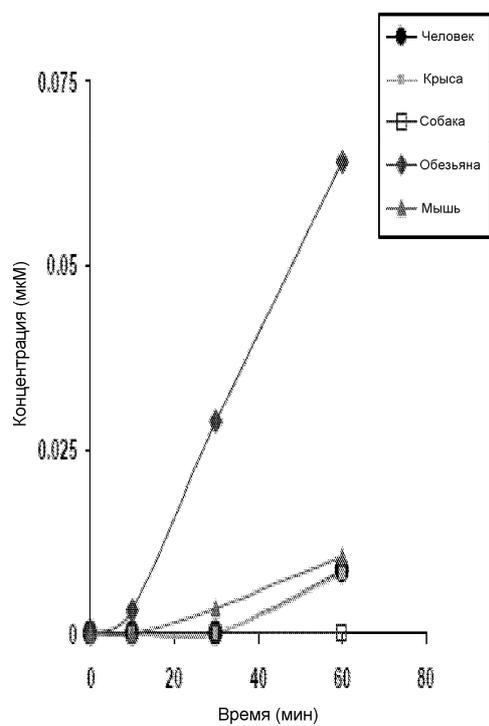
Фиг. 8

## ОБРАЗОВАНИЕ М1 МЕТАБОЛИТА ПРИ ИНКУБАЦИИ МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ



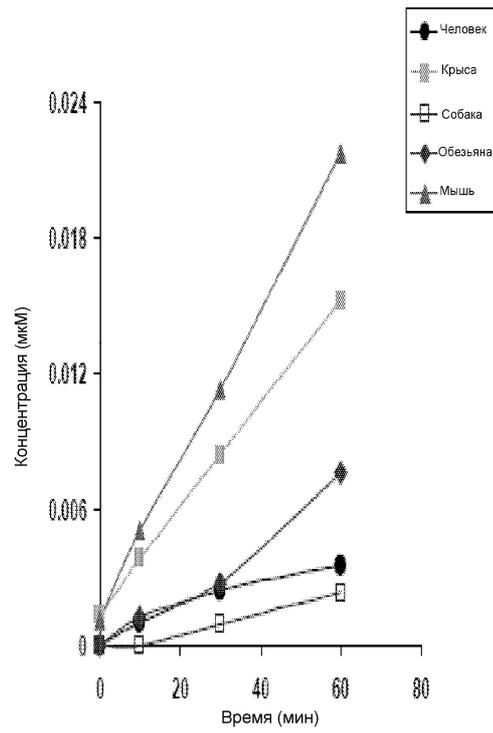
Фиг. 9

## ОБРАЗОВАНИЕ М2 МЕТАБОЛИТА ПРИ ИНКУБАЦИИ МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ



Фиг. 10

## ОБРАЗОВАНИЕ МЗ МЕТАБОЛИТА ПРИ ИНКУБАЦИИ МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ



Фиг. 11

