

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193270 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.11

(22) Дата подачи заявки
2020.07.31

(51) Int. Cl. C07D 239/48 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДА

(31) 19382686.4; 19382744.1

(32) 2019.08.06; 2019.09.02

(33) EP

(86) PCT/US2020/044394

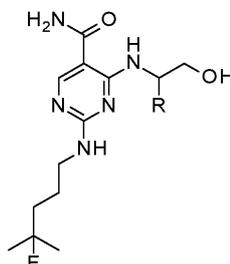
(87) WO 2021/025975 2021.02.11

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Руано Плаза Сра. Джема (US)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Строкова О.В., Прищепный
С.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, а также способы применения указанного соединения для лечения сахарного диабета 2 типа.

A1

202193270

202193270

A1

СОЕДИНЕНИЕ ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДА

Настоящее изобретение относится к соединению пириимидин-5-карбоксамиды, его фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтической композиции и терапевтическим применениям указанного соединения.

Никотинамид-N-метилтрансфераза (NNMT) представляет собой фермент, который катализирует перенос метильной группы от универсального донора метильной группы, S-(5'-аденозил)-L-метионина (SAM), на никотинамид (NAM) с образованием 1-метилникотинамида (1-MeNAM). NNMT является потенциальной терапевтической мишенью для лечения сахарного диабета 2 типа (T2DM).

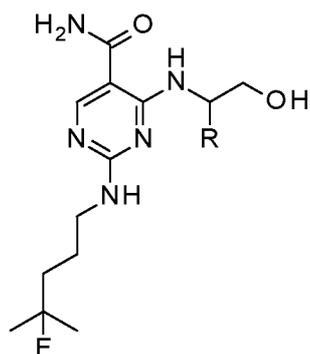
В WO 2018/183668 описаны некоторые производные хинолина, которые описаны как ингибиторы NNMT. Описаны также бисубстратные низкомолекулярные ингибиторы NNMT (Martin, N.I.; et al., "Bisubstrate Inhibitors of Nicotinamide N-Methyltransferase (NNMT) with Enhanced Activity", *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 62, 6597-6614). В качестве ингибиторов NNMT описаны также аналоги никотинамида (см. Rajagopal, S.; Ruf, S.; et al. "Novel nicotinamide analog as inhibitor of nicotinamide N-methyltransferase", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28, 922-925, и Dhakshinamoorthy, S.; Kannt, A.; et al. "A small molecule inhibitor of Nicotinamide N-methyltransferase for the treatment of metabolic disorders", *Scientific Reports*, 2018, 8, 3660). До настоящего времени не существует ингибиторов NNMT, одобренных для терапевтического применения.

Необходимы альтернативные соединения-ингибиторы NNMT и способы лечения с их применением. В частности, необходимы соединения-ингибиторы NNMT, которые являются эффективными и перорально биодоступными.

С этой целью в одном варианте реализации настоящего изобретения предложено новое соединение, которое является эффективным ингибитором NNMT для лечения T2DM.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I,

2

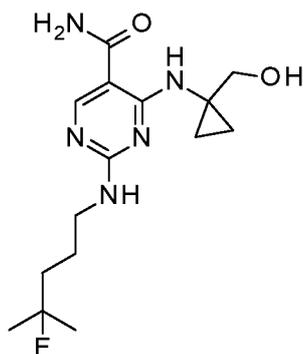


1;

где

R выбран из группы, состоящей из циклопропила и геминального циклопропила; или его фармацевтически приемлемая соль. Формула I включает все индивидуальные энантиомеры и диастереомеры, а также смеси энантиомеров и рацематы.

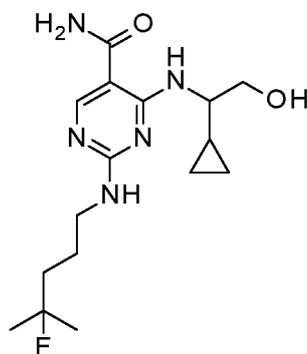
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы Ia,



1a;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы Ib,



1b;

или его фармацевтически приемлемая соль. Формула Ib включает все отдельные энантиомеры, а также смеси энантиомеров и рацематы.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. В предпочтительном варианте реализации фармацевтически приемлемая композиция составлена для перорального введения.

5 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения T2DM у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в
лечении, фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное
количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и по
10 меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или
вспомогательного вещества. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемая
композиция составлена для перорального введения. Предпочтительно, млекопитающее
является человеком.

В другом варианте реализации настоящего изобретения также предложен способ
лечения T2DM у млекопитающего, включающий введение млекопитающему,
15 нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы I или его
фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения
метаболического синдрома у млекопитающего, включающий введение млекопитающему,
нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы I или его
20 фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения
хронической болезни почек (СКД) у млекопитающего, включающий введение
млекопитающему, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения
формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение
формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом варианте реализации настоящего изобретения также предложено
соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для
лечения T2DM у млекопитающего.

30 В другом варианте реализации настоящего изобретения также предложено
соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для
лечения метаболического синдрома у млекопитающего.

В другом варианте реализации настоящего изобретения также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения СКД у млекопитающего.

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения T2DM у млекопитающего.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения метаболического синдрома у млекопитающего.

10 В одном варианте реализации настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения СКД у млекопитающего.

В предпочтительном варианте реализации соединение, соответствующее формуле I, вводят перорально. В другом предпочтительном варианте реализации млекопитающее, 15 подлежащее лечению, является человеком.

В данном контексте термин «геминальный» имеет обычное значение, известное квалифицированным химикам. То есть атомы углерода указанного циклопропила напрямую присоединены к атому углерода в месте замещения, образуя присоединенную циклопропильную группу.

20 В данном контексте термины «лечить» или «лечение» относятся к снижению, уменьшению или обращению развития или тяжести существующего симптома, расстройства или патологического состояния. Такие патологические состояния могут включать T2DM и метаболический синдром.

В данном контексте термин «пациент» относится к млекопитающему. 25 Предпочтительно, пациентом является человек.

В данном контексте термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которая при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, проходящего диагностику или лечение.

30 Эффективное количество может без труда установлено специалистом в данной области техники посредством применения известных технологий и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациента следует учитывать множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: биологический вид пациента; его размер, возраст и общее

состояние здоровья; конкретное вовлеченное заболевание или расстройство; степень вовлеченности или тяжесть заболевания или расстройства; реакция отдельного пациента; конкретное введенное соединение; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранная схема лечения; применение сопутствующих лекарственных препаратов; и другие релевантные обстоятельства.

Соединение согласно настоящему изобретению приготавливают в виде фармацевтической композиции, которую вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения. Предпочтительно, такая композиция предназначена для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington, J. P., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", L.V. Allen, ред., 22ое изд., Pharmaceutical Press, 2012).

Соединение формулы I легко подвергается превращению и может быть выделено в форме фармацевтически приемлемой соли. Образование соли может происходить при добавлении фармацевтически приемлемой кислоты с получением соли присоединения кислоты, или при добавлении фармацевтически приемлемого основания с получением соли присоединения основания. Соли также могут образовываться одновременно со снятием защиты с атома азота или кислорода, т.е. при удалении защитной группы. Примеры, реакции и условия получения солей представлены в публикациях Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities" *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); и Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977).

Повышенная экспрессия и активность NNMT связана с патологией различных заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенерацию и рак. Особый интерес представляет собой корреляция, наблюдаемая между активностью адипозной NNMT и инсулинорезистентностью. По-видимому, такой механизм является обратимым, поскольку активность адипозной NNMT снижается после вмешательств, облегчающих инсулинорезистентность (т.е. после бариатрической хирургии и изменения образа жизни, см. Kannt, A.; Pfenninger, A.; Teichert, L; et al. "Association of nicotinamide-N-methyltransferase mRNA expression in human adipose tissue and the plasma concentration of its product, 1-methylnicotinamide, with insulin resistance". *Diabetologia*, 2015, 58, 799-808). Генетический нокдаун гена NNMT у мышей продемонстрировал защитный эффект против ожирения, вызванного питанием, и

животные показали улучшенную чувствительность к инсулину, что подтверждает его потенциальное применение в качестве терапевтической мишени для лечения метаболического расстройства и сахарного диабета 2 типа (Kraus D, Yang Q, Kong D, et al. "Nicotinamide N-methyltransferase knockdown protects against diet-induced obesity". *Nature*, 2014, 508, 258-262).

Дополнительная практическая ценность ингибитора NNMT как терапевтического агента, представляющего интерес при метаболических расстройствах, заключается в его роли для регуляции метилирующей способности клетки посредством использования SAM. Для метилирования NAM посредством NNMT используется метильная группа универсального донора метильной группы SAM, которая превращает SAM в его деметилированную форму, S-аденозил-L-гомоцистеин (SAH). SAH является субстратом для фермента аденозилгомоцистеиназы для превращения SAH в гомоцистеин. Повышенные уровни гомоцистеина (гипергомоцистеинемия) наблюдаются у пациентов с хронической и терминальной стадией болезни почек, и предположительно он способствует дисбалансу клеточного гомеостаза и окислительно-восстановительных процессов, что приводит к повышенному окислительному стрессу (Ostrakhovitch, E.A.; Tabibzadeh S. "Homocysteine in Chronic Kidney Disease", *Advances in Clinical Chemistry*, 2015, 72, 77-106). Облегчение гипергомоцистеинемии у таких пациентов посредством ингибирования NNMT может служить ценным терапевтическим механизмом для лечения хронической болезни почек.

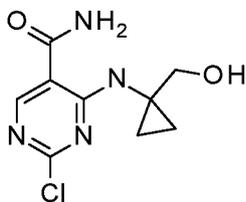
Соединения согласно настоящему изобретению или его соли могут быть получены различными способами, некоторые из которых представлены ниже в разделе «Способы получения и примеры». Продукт каждой стадии, представленной ниже в разделе «Способы получения и примеры», можно выделять обычными способами, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть выделены или разделены на любой удобной точке синтеза такими способами как технологии селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen", *Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994).

Ниже приведено определение некоторых сокращений: «EtOAc» относится к этилацетату; «ВЭЖХ» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии;

«NMP» относится к N-метил-2-пирролидинону; «комн. т-ра» относится к комнатной температуре; и «СЖХ» относится к сверхкритической жидкостной хроматографии.

Пример получения 1

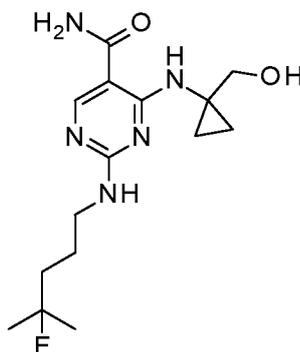
5 2-Хлор-4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]пиримидин-5-карбоксаимид



К раствору 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксаида (10 г, 52 ммоль) в NMP (50 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (27 мл, 155 ммоль) и затем по частям добавляли гидрохлорид (1-аминоциклопропил)метанола (6,95 г, 10 56,2 ммоль), наблюдая небольшую экзотерму во время добавления (до 32 °С за 10 мин). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час 15 минут выливали реакционную смесь в смесь воды и льда (500 мл) и перемешивали один час. Отфильтровывали твердое вещество и промывали водой 3 раза, затем сушили в вакуумной печи при 45 °С в течение ночи с получением указанного в заголовке 15 соединения (11,05 г, 85%) в виде бежевого твердого вещества. ЭР/МС m/z 243 [M+H]⁺.

Пример 1

2-[(4-Фтор-4-метилпентил)амино]-4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]пиримидин-5-карбоксаимид

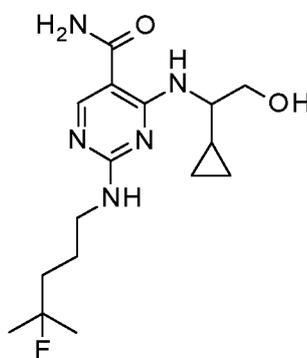


20 К раствору 2-хлор-4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]амино]пиримидин-5-карбоксаида (88,3 г, 346 ммоль) в NMP (450 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (143 г, 1034 ммоль) и затем уксуснокислую соль 4-фтор-4-метилпентан-1-амин (68,5 г, 382 ммоль). Нагревали смесь при 80 °С в атмосфере азота. Через 2 часа 25 охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в смесь льда/воды

(2000 мл). Перемешивали смесь в течение ночи. Отфильтровывали твердое вещество, промывали водой и сушили в вакуумной печи в течение ночи при 45 °С с получением бежевого твердого вещества. Твердое вещество смешивали с этанолом (850 мл) и гептаном (850 мл), нагревали до получения раствора, используя баню при 95 °С, и затем оставляли смесь медленно остывать до комнатной температуры в течение ночи. Охлаждали смесь на ледяной бане в течение 30 минут, отфильтровывали твердое вещество и промывали гептаном. Сушили твердое вещество в вакуумной печи. Для удаления остаточного этанола добавляли EtOAc (850 мл) и нагревали смесь на бане при 75 °С в течение 2 часов. Оставляли смесь медленно остывать до комнатной температуры в течение ночи. Концентрировали в вакууме для уменьшения объема смеси до примерно одной трети от исходного объема. В смесь добавляли гептан (250 мл) и перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут. Отфильтровывали твердое вещество, промывали гептаном и сушили при 45 °С в вакуумной печи в течение 2 дней с получением указанного в заголовке соединения (78,4 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ЭР/МС m/z 326 [M+H]⁺.

Пример 2

4-[(1-Циклопропил-2-гидроксиэтил)амино]-2-[(4-фтор-4-метилпентил)амино]пиримидин-5-карбоксамид



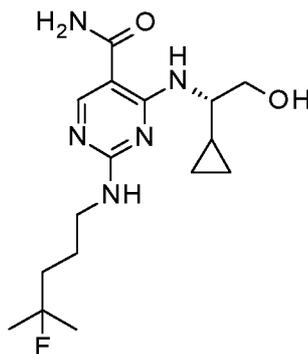
К раствору 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (300 мг, 1,56 ммоль) в NMP (1,5 мл, 16 ммоль) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,4 мл, 2 ммоль) и затем рацемический 2-амино-2-циклопропилэтанол (158 мг, 1,56 ммоль). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час добавляли уксуснокислую соль 4-фтор-4-метилпентан-1-амин (186 мг, 1,56 ммоль) и нагревали смесь при 80 °С в атмосфере азота в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли воду и EtOAc. Отделяли органическую фазу, промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя 25-55% смесь ацетонитрил / (20 мМ водный раствор NH_4HCO_3), с получением 163 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР/МС m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Пример 2а

4-{[(1S)-1-Циклопропил-2-гидроксиэтил]амино}-2-[(4-фтор-4-метилпентил)амино]пиримидин-5-карбоксамид

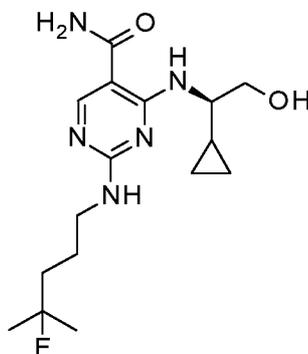


Очищали рацемический 4-[(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)амино]-2-[(4-фтор-4-метилпентил)амино]пиримидин-5-карбоксамид (148 мг, 0,37 ммоль) с помощью хиральной СЖХ (колонка: Chiralpak® IG 25 × 2 см, размер частиц 5 мкм; температура колонки: 40 °С; скорость потока: 65 мл/мин; элюент: 30% (0,2% диметилэтиламин в изопропанол) / CO_2 ; ввод проб по 10 мг каждые 8 минут), в качестве первого элюированного изомера получали 52 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС m/z 340 (M+H).

15

Пример 2b

4-{[(1R)-1-Циклопропил-2-гидроксиэтил]амино}-2-[(4-фтор-4-метилпентил)амино]пиримидин-5-карбоксамид



20

В качестве второго элюированного изомера, полученного хиральной СЖХ, описанной для примера 2а, получали 49 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЭР/МС m/z 340 [M+H]⁺.

5

Биологические анализы

Биохимическое ингибирование NNMT

Биохимическую активность соединений согласно настоящему изобретению в отношении ингибирования человеческого и мышиноного фермента NNMT количественно определяли анализом, основанным на масс-спектропии. Экспериментальные соединения разбавляли и акустически переносили в аналитические планшеты до достижения конечной концентрации ДМСО в аналитическом растворе 2%.

Аналитический буфер содержал 50 мМ Tris-HCl при pH 7,5 (Invitrogen 15567-027) и 0,05 мг/мл BSA, не содержащего жирных кислоты (Sigma A6003). Анализ человеческой NNMT проводили с использованием манипулятора Hamilton Nimbus для переноса 10 мкМ SAM (S-(5'-аденозил)-L-метионин) (American Radiolabeled 0768), 15 мкМ NAM (никотинамид) (Sigma 72340) и 10 нМ полноразмерной человеческой NNMT с меткой his на N-конце на аналитический планшет, содержащий разбавленные экспериментальные соединения. Соответствующий аналитический раствор мышиноной NNMT содержал 20 мкМ SAM, 20 мкМ NAM и 10 нМ мышиноной NNMT. Контрольные лунки максимального ответа, отражающие полную активность фермента, содержали ДМСО без экспериментальных соединений. Контрольные лунки минимального ответа, отражающие отсутствие активности фермента, были идентичны контрольным лункам максимального ответа, но без NNMT. После двухчасовой инкубации при комнатной температуре в 1 части реакционной смеси останавливали реакцию, добавляя 6 частей останавливающего раствора, содержащего 158,5 нМ ¹³C-SAH (S-аденозил-L-гомоцистеин (аденозин-¹³C₁₀)) (Cambridge Isotope Laboratories CLM-8906) и 50 нМ *d*₇-метилникотинамида (BDG Biosynthesis 140138-25) в качестве внутренних стандартов. Измеряли уровни MeNAM (1-метилникотинамид) и SAH (S-аденозилгомоцистеин) с помощью масс-спектропии RapidFire и проводили преобразование в соотношение площадей посредством деления содержания продукта на содержание соответствующего внутреннего стандарта. Отношение площади продукта пересчитывали в процентное ингибирование по следующему уравнению: % Ингибирование = 100 – [(экспериментальное соединение –

медианное минимальное значение) / (медианное максимальное значение – медианное минимальное значение) × 100]. IC₅₀ определяли посредством подгонки процентного ингибирования при каждой концентрации ингибитора к следующему уравнению с использованием результатов следующего поколения Rel-IC₅₀: Анализировали данные, используя 4-параметрическое нелинейное логистическое уравнение $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, где $y = \%$ специфического ингибирования, $A =$ нижнее значение кривой, $B =$ верхнее значение кривой, $C =$ относительная IC₅₀ = концентрация, вызывающая 50% ингибирование на основании диапазона данных от верхнего значения до нижнего значения, $D =$ угловой коэффициент Хилла = угол наклона кривой.

В данном анализе пример 1 ингибировал человеческую NNMT с относительной IC₅₀ 74 нМ, и мышиную NNMT с относительной IC₅₀ 21 нМ. Пример 2a ингибировал человеческую NNMT с относительной IC₅₀ 385 нМ, и пример 2b ингибировал человеческую NNMT с относительной IC₅₀ 57 нМ.

In vivo анализ ФД

Самцов мышей C57Bl/6 содержали при 12-часовом цикле освещения/темноты при 22 °C с неограниченным доступом к корму (Teklad 2014) и воде. Животным перорально вводили три концентрации (1, 3 и 10 мг/кг) экспериментального соединения перед подкожной инъекцией 25 мг/кг дейтерированного никотинамида (Cambridge Isotope Laboratories DLM-6883). Собирали плазму через 0, 60, 120 и 240 минут после инъекции дейтерированного никотинамида (*d*₄-NAM) и количественно определяли содержание меченного *d*₄-1-метилникотинамида с помощью ЖХ/МС в соответствии со способом, описанным ниже. Профили ингибирования экспериментальных соединений рассчитывали как площадь под кривой (AUC) прохождения *d*₄-1-MeNAM через плазму в течение 240-минутного анализа и статистически анализировали однофакторным дисперсионным анализом (GraphPad Prism 7.03). Полученные расчеты AUC демонстрируют дозозависимое снижение содержания *d*₄-1-MeNAM в плазме мышей после введения примера 1 по сравнению с контрольным образцом с носителем (таблица 1).

Таблица 1.

Экспериментальная группа	AUC <i>d</i> ₄ -1-MeNAM (нг/мл × мин)	Стандартная ошибка	% снижения AUC/носитель
Носитель	15449	± 974	0
Пример 1 (1 мг/кг)	*5193	± 257,3	66,39%
Пример 1 (3 мг/кг)	*3315	± 215,2	78,54%
Пример 1 (10 мг/кг)	*1774	± 103,8	88,52%

(*P<0,0001)

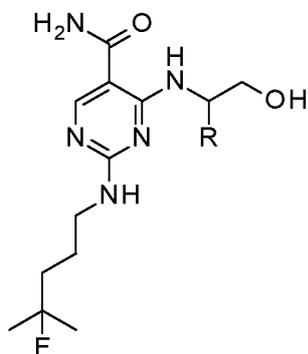
5 ЖХ/МС метод количественного определения продукта реакции NNMT, дейтерированного 1-метилникотинамида:

Пять микролитров плазмы мышей смешивали с сорока пятью микролитрами раствора внутреннего стандарта, содержащего 100 нг/мл *d*₇-1-MeNAM в воде с 0,1% муравьиной кислоты. Затем в каждый образец добавляли двести микролитров 1% раствора гидроксида аммония в ацетонитриле и вращали на центрифуге в течение 10 минут при 2700 × g (4 °C). Верхний жидкий слой удаляли для анализа ЖХ/МС с использованием ВЭЖХ метода изократической HPLC (жидкостной хроматографии, основанной на гидрофильных взаимодействиях) (с использованием системы Shimadzu серии 30 LC), включающей применение раствора из 72% ацетонитрила и 28% 20 mM ацетата аммония, а также 1% гидроксида аммония в смеси 95% воды/5% ацетонитрила (об./об.).

Использовали колонку Waters xBridge Amide, 3,5 мкм, 2,1 × 50 мм (номер изделия 186004859). Скорость потока подвижной фазы составляла 0,7 мл/мин при комнатной температуре. Для анализа методом масс-спектрометрии вводили шесть микролитров образца (трехкврупольный Sciex 6500), используя цикл ввода проб продолжительностью 3,6 минуты. 1-MeNAM обнаруживали в положительном режиме SRM (селективной регистрации избранных реакций распада), используя следующие переходы: 137,0/94,0 для 1-MeNAM без метки, 144,1/101,0 для *d*₇-1-MeNAM и 141,1/98,1 для *d*₄-1-MeNAM. Обнаружение и количественное определение площади пика аналита проводили с помощью программного обеспечения Sciex MultiQuant версии 2.1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



5

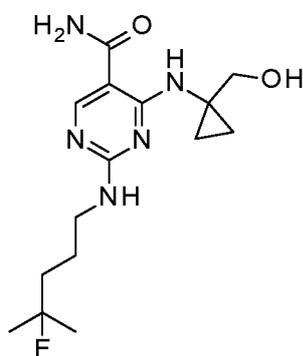
где

R выбран из группы, состоящей из циклопропила и геминального циклопропила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

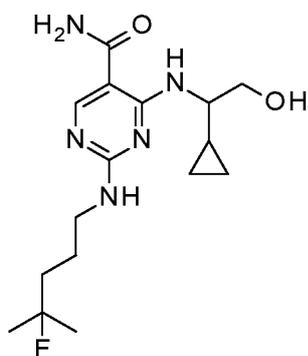
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

10



или его фармацевтически приемлемую соль.

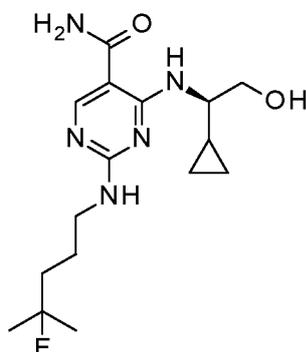
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



15

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



- 5 или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п. 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
- 10 6. Способ лечения сахарного диабета 2 типа у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.
- 15 8. Способ лечения метаболического синдрома у млекопитающего, включающий введение эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.
- 20 10. Способ лечения хронической болезни почек у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что млекопитающее представляет собой человека.
- 25 12. Способ по любому из пп. 6-11, отличающийся тем, что соединение вводят перорально.
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 для применения в терапии.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 для применения для лечения сахарного диабета 2 типа.
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 для применения для лечения метаболического синдрома.
- 5 16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 для применения для лечения хронической болезни почек.
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что указанное соединение вводят перорально.
- 10 18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4 для получения лекарственного средства для лечения сахарного диабета 2 типа.
19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4 для получения лекарственного средства для снижения уровня
- 15 глюкозы в крови.
20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4 для получения лекарственного средства для лечения гипергликемии.
21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4 для получения лекарственного средства для лечения хронической
- 20 болезни почек.