

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2020.11.13

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2019-0146798; 10-2020-0022485

(32) 2019.11.15; 2020.02.24

(33) KR

(86) PCT/KR2020/016019

(87) WO 2021/096304 2021.05.20

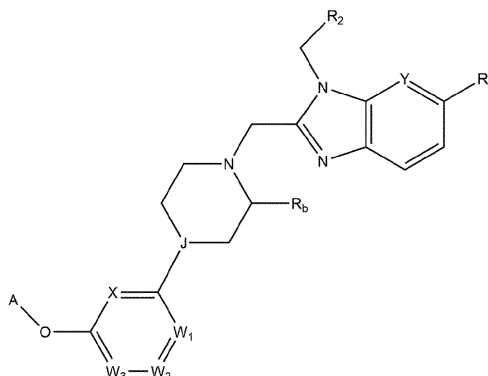
(71) Заявитель:
**ИЛЬДОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:

Юн Хон Чхул, Ан Кён Ми, Ли Мён
Чжэ, Ли Джин Хи, Ким Чжон-гын, Им
А-ран, Чжон Ву Джин, Чжон Джин А,
Хо Чжэхо, Хон Чанхи, Ким Кёджин,
Пак Чжун-ын, Сон Тэ-ик, О Чанмок,
Хон Да Хэ, Квон Сун Вук, Ким Чжун
Хо, Шин Чжэ Ы, Ю Ёнран, Чан Мин
Ван, Чжан Ын Хе, Чжэ Ин-гю, Чхой
Джи Хе, Ким Гунхи, Чжун Ерин (KR)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены новые соединения химической формулы 1, оптические изомеры указанных соединений и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений или оптических изомеров. Соединения, изомеры и соли проявляют высокую активность в качестве агонистов рецептора GLP-1. В частности, соединения, как агонисты рецептора GLP-1, проявляют высокую толерантность к глюкозе и, таким образом, обладают большим потенциалом при применении в качестве терапевтических агентов при метаболических заболеваниях. Кроме того, они демонстрируют значительную фармакологическую безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы.



АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

В настоящей заявке предложены новые соединения-агонисты GLP-1R и их применения.

Уровень техники

Инсулин представляет собой пептид, секретируемый бета-клетками поджелудочной железы, и является веществом, которое играет очень важную роль в регуляции уровня сахара в крови в организме. Диабет представляет собой метаболическое заболевание, при котором уровень глюкозы в крови увеличивается из-за недостаточной секреции инсулина или нарушения нормального функционирования. Случаи заболевания, при котором уровень сахара в крови повышается из-за недостаточного продуцирования инсулина поджелудочной железой, называют диабетом 1 типа. Таким образом, для лечения сахарного диабета 1 типа требуется применение инсулина. С другой стороны, когда секреция инсулина недостаточна или секретируемый инсулин не обладает должным эффектом и, таким образом, уровень сахара в крови в организме не контролируется и повышается, заболевание называется сахарным диабетом 2 типа, который лечат с помощью гипогликемического средства на основе химического вещества.

На основании данных крупномасштабных клинических исследований хорошо известно, что строгий контроль уровня сахара в крови относительно нормального уровня при лечении диабета важен для предотвращения различных осложнений, вызванных диабетом.

Соединение-кандидат, которое может снизить уровень сахара в крови за счет значительной стимуляции секреции инсулина, представляет собой гормон, называемый глюкагоноподобным пептидом-1 (GLP-1). GLP-1 был открыт в 1985 году как гормон инкретина, секретируемый L-клетками в подвздошной и толстой кишке. GLP-1 повышает секрецию инсулина при воздействии на рецептор, называемый GLP-1R (рецептор глюкагоноподобного пептида-1). GLP-1 секретируется посредством стимуляции поглощенными питательными веществами или определенным уровнем сахара в крови. Лечение диабета с использованием GLP-1 имеет определенные преимущества, заключающиеся в том, что гипогликемия не возникает, поскольку инсулин секретируется с учетом концентрации глюкозы. Кроме того, этот гормон, как известно, эффективен для уменьшения движения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и подавления аппетита, а также для пролиферации имеющихся бета-клеток поджелудочной железы.

Поэтому с учетом этих характеристик GLP-1 представлял собой соединение-

кандидат, которое применяли в рамках способа лечения диабета 2 типа, но для его разработки в качестве лекарственного средства имелось много препятствий, поскольку период полувыведения из крови составлял всего 2 минуты. Для преодоления недостатков GLP-1, связанных с коротким временем действия, за последнее время были разработаны терапевтические агенты с использованием аналога GLP-1 и ингибитора DPP-4, которые устойчивы к ферменту, называемому дипептидилпептидазой IV (DPP-IV), разрушающему GLP-1 в крови (Oh, SJ "Glucagon-like Peptide-1 Analogue and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors" Journal of the Korean Endocrine Society Vol. 21(6), pp. 437-447, 2006; Holst, J. J. "Glucagon like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone" Gastroenterology Vol. 107, pp. 1848-1855, 1994).

Среди инсулин-секретирующих пептидов, отличных от GLP-1, эксендин представляет собой пептид, обнаруживаемый в слюнных секретах мексиканской ящерицы (*Herodermia horridum*) и ядозуба (*Helloderma suspectum*), эндогенных рептилий Аризоны и Северной Мексики. Эксендин-3 присутствует в слюнных секретах *Herodermia horridum*, а эксендин-4 в слюнных секретах *Helloderma suspectum*, оба имеют значительную гомологию с последовательностью GLP-1 (Goke et al., J. Biol. Chem. Vol. 268, pp. 19650-19655, 1993). В отчетах о фармакологических исследованиях указано, что эксендин-4 может воздействовать на рецепторы GLP-1 и специфические инсулин-секретирующие клетки, диспергированные клетки сложных альвеолярных желез из поджелудочной железы морских свинок и клеток стенок желудка. Сообщалось, что этот пептид стимулирует высвобождение соматостатина и ингибирует высвобождение гастрина из выделенного желудка.

В настоящее время разработаны и используются в качестве терапевтического средства для лечения сахарного диабета 2 типа различные аналоги GLP-1, обладающие устойчивостью к ферменту DPP-4, который разрушает GLP-1 в крови. Эти аналоги GLP-1 имеют значительно более длительный период полувыведения в сравнении с GLP-1, и, таким образом, обладают преимуществом в поддержании гипогликемического эффекта в течение длительного периода времени. Однако пероральное введение этих аналогов невозможно, что снижает удобство применения лекарственного средства в том смысле, что требуется инъекционное введение. Поэтому недавно были проведены исследования для обнаружения низкомолекулярного агониста GLP-1R, который можно вводить перорально и в качестве средства для лечения диабета. Недавно в Корее получены данные о том, что DA-15864, являясь низкомолекулярным соединением, которое позволяет селективно стимулировать рецептор GLP-1 у людей и мышей, действует как агонист рецептора GLP-1, который можно вводить перорально для лечения диабета и ожирения

(Moon, H.-S. et al., "The development of non-peptide glucagon-like peptide 1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes" Arch. Pharm. Res. Vol. 34(7), pp. 1041 - 1043, 2011). Эти пероральные формы имеют особую значимость для разработки, поскольку они действуют как агонисты GLP-1R с высокой легкостью введения.

Кроме того, регуляторные органы, такие как FDA США, обращают внимание на побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы препаратов, которые могут вызвать внезапную смерть, в особенности удлинение интервала QT и задержку реполяризации желудочков. Следует обратить внимание на фармакологическое исследование безопасности нового вещества в отношении сердечно-сосудистой системы.

В связи с этим ген альфа-субъединицы калиевого канала человека (hERG) представляет собой ген, который кодирует субъединицу калийных каналов человека, отвечающую за калиевый ток замедленного выпрямления (IKr), который, по-видимому, играет наиболее важную роль в определении продолжительности потенциала действия и, следовательно, интервала QT. Если канал hERG ингибируется лекарственными средствами, то реполяризация желудочков, определяемая по длительности потенциала действия сердца, задерживается, что можно оценить по удлинению интервала QT на ЭКГ. Это связано с кардиотоксичностью, например, сердечной аритмией, включая двунаправленную тахикардию (TdP). Новый лекарственный препарат следует оценивать с точки зрения ингибирования каналов hERG, которые оказывают значительное влияние на удлинение интервала QT в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. В рамках этого процесса большинство лекарственных средств оказывают влияние на ингибирование каналов hERG, поэтому процесс их разработки может остановиться.

В частности, при разработке средств для лечения сахарного диабета важное значение имеет удлинение интервала QT. В случае сахарного диабета причина смерти от ишемической болезни сердца увеличивается в 2-3 раза и более. Известно, что женщины с диабетом в возрасте до 30 лет имеют значительно повышенный риск инфаркта миокарда или смертельной ишемической болезни сердца. Таким образом, если антидиабетический препарат вызывает удлинение интервала QT, то представляется затруднительным разработать сам препарат с неизбежным ограничением при длительном применении, даже если он обладает значительным эффектом.

Раскрытие изобретения

Техническая задача

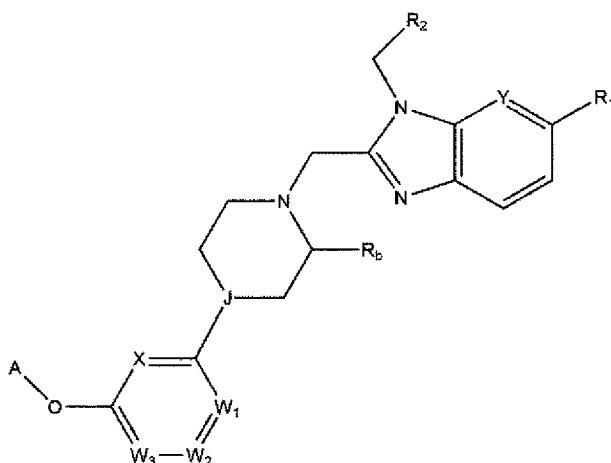
Таким образом, существует потребность в новом терапевтическом агенте. Для удовлетворения этой потребности в настоящем изобретении предложены новые

соединения-агонисты рецептора GLP-1, которые позволяют значительно повысить активность рецептора GLP-1, из различных веществ-кандидатов.

Техническое решение

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, представленным указанной химической формулой 1, оптическим изомерам соединений или фармацевтически приемлемым солям соединений или оптическим изомерам:

[Химическая формула 1]



где R₁ представляет собой -C(=O)R_a, где R_a представляет собой -OH или -O-(C₁-C₄ алкил);

Y представляет собой -CH- или -N-;

R₂ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆ - C₁₂ арила, замещенного или незамещенного C₅ - C₁₂ гетероарила, замещенного или незамещенного C₃ - C₈ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C₁ - C₄ алкила и замещенного или незамещенного C₃ - C₈ циклоалкила, где замещенный арил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN;

R_b представляет собой водород или -(C₁-C₄ алкил);

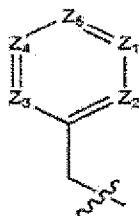
J представляет собой -CH- или -N-;

X представляет собой -CR_c- или -N-, где R_c выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

W₁ представляет собой -CR_d-, где R_d выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

W₂ представляет собой -CR_e- или -N-, где R_e выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

W₃ представляет собой -CR_f-, где R_f выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила; и



A представляет собой , где:

Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, где R_g выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

5 Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$, где R_h выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

Z_3 представляет собой $-CR_i-$ или $-N-$, где R_i выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

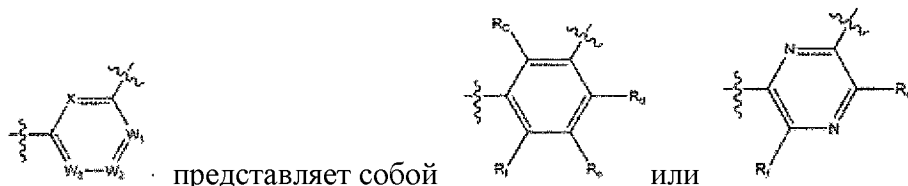
Z_4 представляет собой $-CR_j-$ или $-N-$, где R_j выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

10 Z_5 представляет собой $-CR_k-$ или $-N-$, где R_k выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила; и

$Z_1 - Z_5$ удовлетворяют одному из следующих условий:

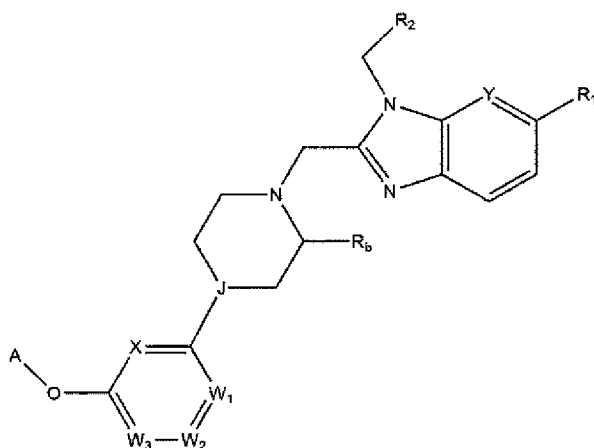
i) по меньшей мере один из $Z_1 - Z_5$ представляет собой $-N-$; и

15 ii) Z_1 представляет собой $-CR_g-$, Z_2 представляет собой $-CR_h-$, Z_3 представляет собой $-CR_i-$, Z_4 представляет собой $-CR_j-$, Z_5 представляет собой $-CR_k-$, и при этом, когда $Z_1 - Z_5$ удовлетворяет условию ii),



В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения, представленные следующей химической формулой 1, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

[Химическая формула 1]



где R_1 представляет собой $-C(=O)R_a$, где R_a представляет собой $-OH$ или $-O-(C_1-C_4$ алкил);

Y представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

- 5 R_2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного $C_6 - C_{12}$ арила, замещенного или незамещенного $C_5 - C_{12}$ гетероарила, замещенного или незамещенного $C_3 - C_8$ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного $C_1 - C_4$ алкила и замещенного или незамещенного $C_3 - C_8$ циклоалкила, где замещенный арил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно
- 10 замещение на $-OH$, $-(C_1-C_4$ алкил), галоген или $-CN$;

R_b представляет собой водород или $-(C_1-C_4$ алкил);

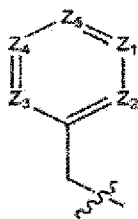
J представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

X представляет собой $-CR_c-$ или $-N-$, где R_c выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

- 15 W_1 представляет собой $-CR_d-$, где R_d выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

W_2 представляет собой $-CR_e-$ или $-N-$, где R_e выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

- 20 W_3 представляет собой $-CR_f-$, где R_f выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ алкил), $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила; и



A представляет собой $-CH_2-$, где:

Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, где R_g выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ алкила), $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$, где R_h выбран из группы, состоящей из $-H$,

галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

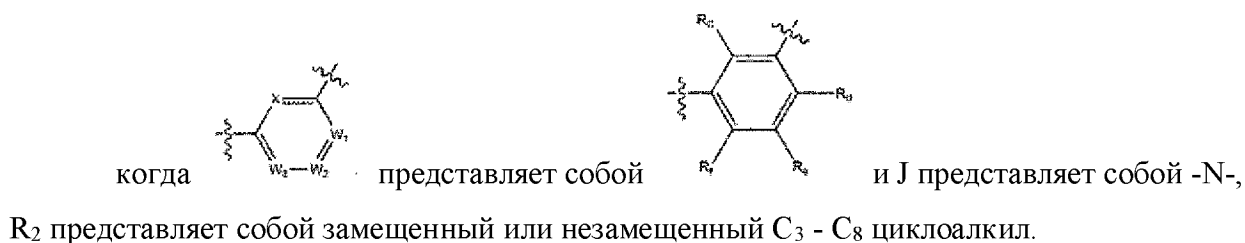
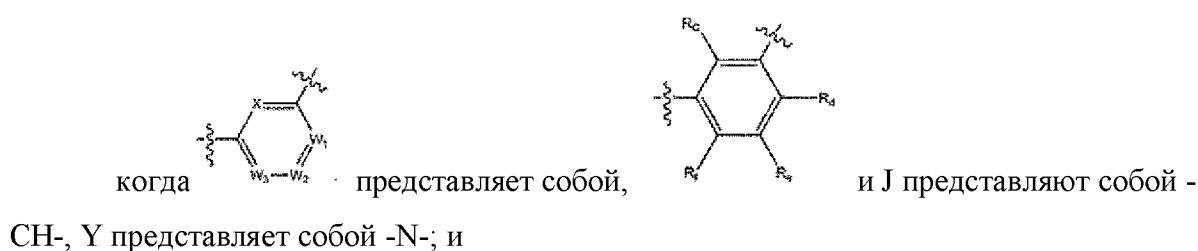
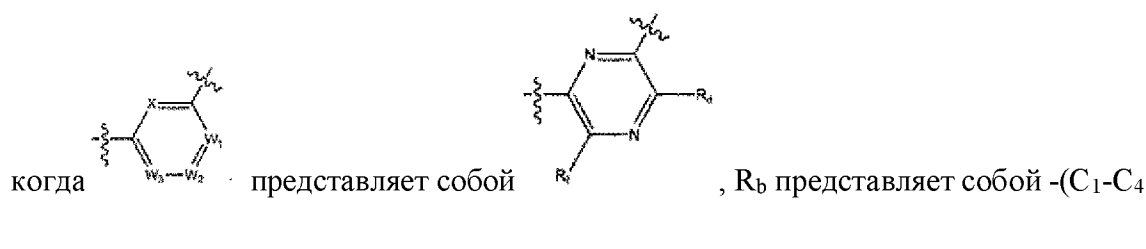
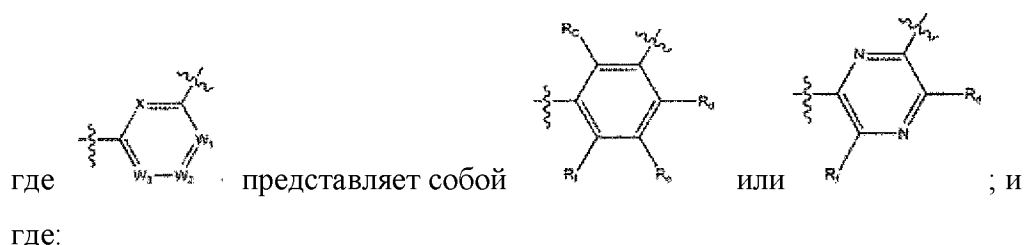
Z₃ представляет собой -CR_i- или -N-, где R_i выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

5 Z₄ представляет собой -CR_j- или -N-, где R_j выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

Z₅ представляет собой -CR_k- или -N-, где R_k выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила; и

Z₁ - Z₅ удовлетворяют одному из следующих условий:

- 10 i) по меньшей мере один из Z₁ - Z₅ представляет собой -N-; и
ii) Z₁ представляет собой -CR_g-, Z₂ представляет собой -CR_h-, Z₃ представляет собой -CR_i-, Z₄ представляет собой -CR_j-, Z₅ представляет собой -CR_k-,



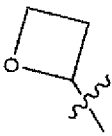
20 Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения согласно химической формуле 1 Z₁ представляет собой -CR_g- или -N-, Z₂ представляет собой -CR_h- или -N-, Z₃ представляет собой -CR_i- или -N-, Z₄ представляет собой -CR_j- или -N-, Z₅ представляет собой -CR_k- или -N-, а только один из Z₁ - Z₅ представляет собой -N-.

В некоторых вариантах реализации изобретения в химической формуле 1 J

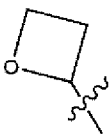
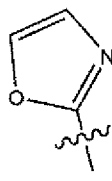
представляет собой -N-, X представляет собой -N-; W₂ представляет собой -CR_e-, Z₁ представляет собой -CR_g- или -N-, Z₂ представляет собой -CR_h- или -N-, Z₃ представляет собой -CR_i- или -N-, Z₄ представляет собой -CR_j- или -N-, Z₅ представляет собой -CR_k- или -N-, а только один из Z₁ - Z₅ представляет собой -N-.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения в химической формуле 1 R₂ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного оксациклобутана, содержащего хиральный центральный углерод, замещенного или незамещенного имидазола, замещенного или незамещенного C₁-C₄ алкила и замещенного или
10 незамещенного C₃-C₅ циклоалкила, где замещенный оксазол, оксациклобутан, имидазол, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в химической

формуле 1 R₂ представляет собой замещенный или незамещенный , замещенный

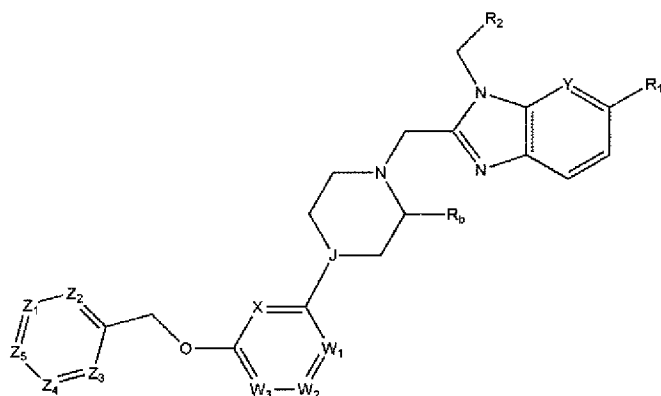
15 или незамещенный , или замещенный или незамещенный , где

замещенный ,  и  включает по меньшей мере одно замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.

В некоторых вариантах реализации в химической формуле 1 Y представляет собой -CH-.

20 В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения следующей химической формулы 2, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

[Химическая формула 2]

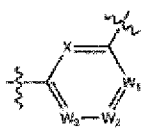
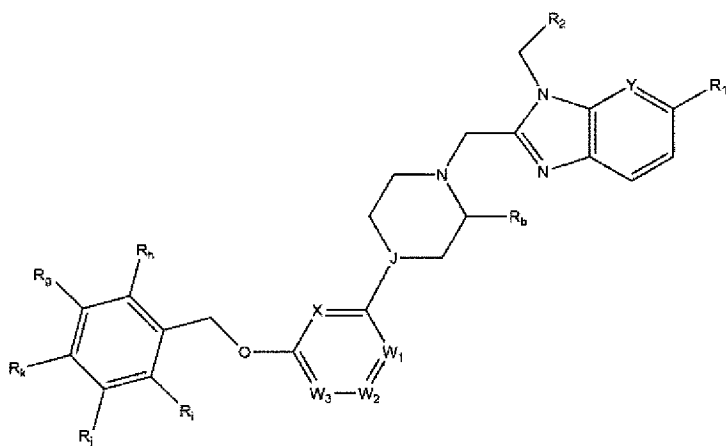


где Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$, Z_3 представляет собой $-CR_i-$ или $-N-$, Z_4 представляет собой $-CR_j-$ или $-N-$, Z_5 представляет собой $-CR_k-$ или $-N-$ и по меньшей мере один из $Z_1 - Z_5$ представляет собой $-N-$, где $X, W_1, W_2, W_3, J, R_b, R_2, Y$ и R_1 являются заместителями, которые определены для химической формулы 1.

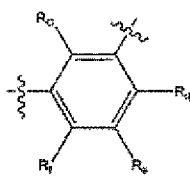
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения согласно химической формуле 2 Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$, Z_3 представляет собой $-CR_i-$ или $-N-$, Z_4 представляет собой $-CR_j-$ или $-N-$, Z_5 представляет собой $-CR_k-$ или $-N-$, а только один из $Z_1 - Z_5$ представляет собой $-N-$.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения следующей химической формулы 3, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

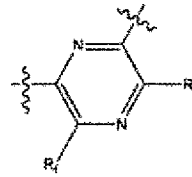
[Химическая формула 3]



представляет собой



или

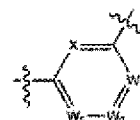


, $R_h, R_i, R_j,$

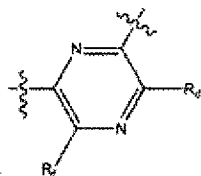
$R_k, X, W_1, W_2, W_3, R_c, R_d, R_e, R_f, J, R_b, R_2, Y$ и R_1 являются теми же заместителями,

которые определены для химической формулы 1, показанной выше.

В некоторых вариантах реализации в химической формуле 3, когда

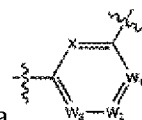


представляет собой



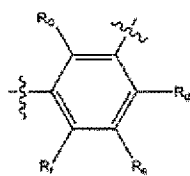
, R_b представляет собой -(C₁-C₄ алкил).

В некоторых вариантах реализации в химической формуле 3, когда



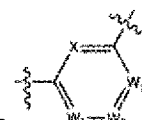
5

представляет собой

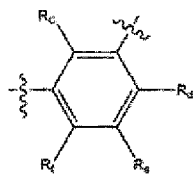


и J представляет собой -CH-, Y представляет собой -N-.

В некоторых вариантах реализации в химической формуле 3, когда



представляет собой

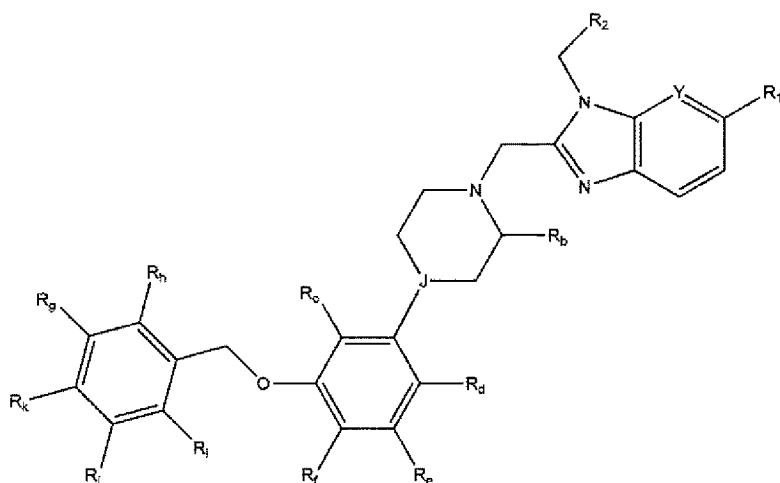


и J представляет собой -N-, R₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₃ - C₈ циклоалкил.

10

В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены соединения следующей химической формулы 3-1, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

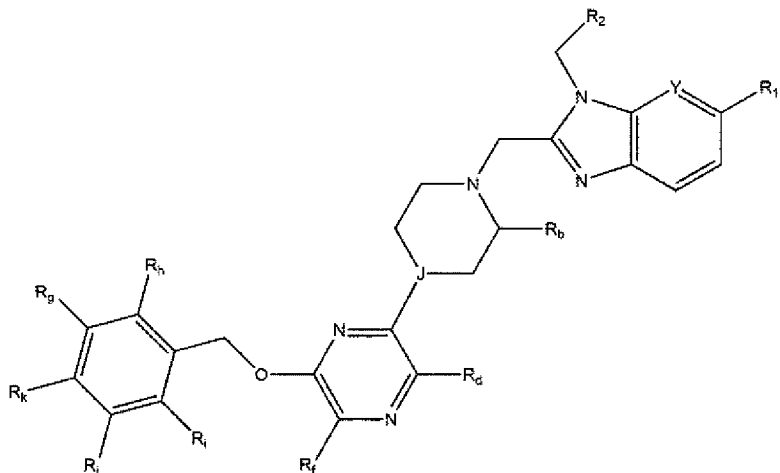
[Химическая формула 3-1]



где $R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_c, R_d, R_e, R_f, J, R_b, R_2, Y$ и R_1 являются теми же заместителями, которые определены для химической формулы 1, показанной выше.

Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложены соединения
 5 следующей химической формулы 3-2, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

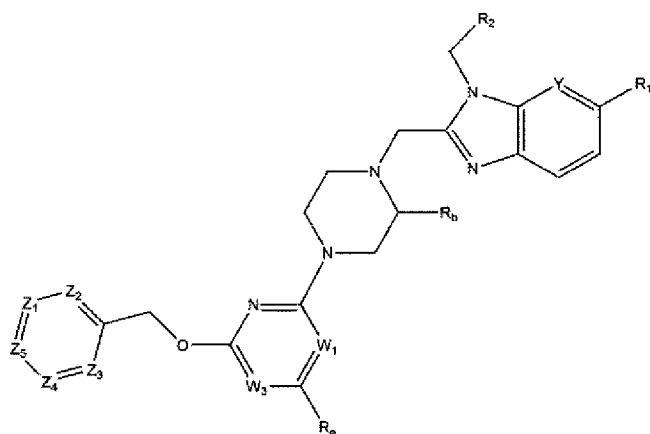
[Химическая формула 3-2]



где $R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_d, R_f, J, R_b, R_2, Y$ и R_1 являются теми же заместителями,
 10 которые определены для химической формулы 1, показанной выше.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения, представленные следующей химической формулой 4, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

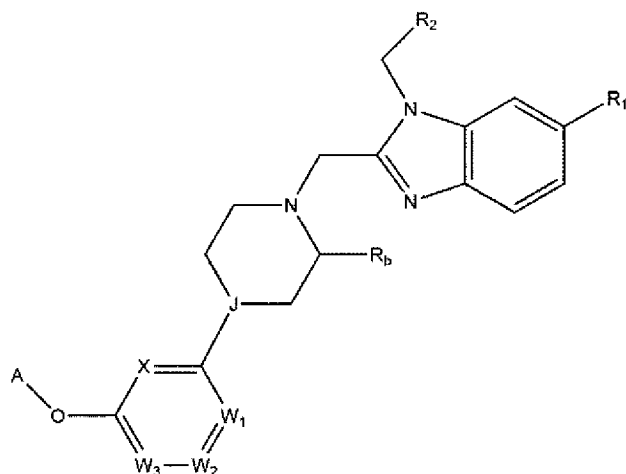
[Химическая формула 4]



где Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$; Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$; Z_3 представляет собой $-CR_i-$ или $-N-$; Z_4 представляет собой $-CR_j-$ или $-N-$; Z_5 представляет собой $-CR_k-$ или $-N-$; и только один из $Z_1 - Z_5$ представляет собой $-N-$, где W_1 , R_e , W_3 , R_b , R_2 , Y и R_1 являются теми же заместителями, которые определены для химической формулы 1, показанной выше.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения, представленные следующей химической формулой 5, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры:

[Химическая формула 5]



где A , X , W_1 , W_2 , W_3 , J , R_b , R_2 и R_1 являются теми же заместителями, которые определены для химической формулы 1, показанной выше.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложены соединения, перечисленные ниже, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптических изомеров:

1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1*H*-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1*H*-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

5 (S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1*H*-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

10 (S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

15 (S)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты;

20 (S)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

25 2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты;

30 2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил) -1*H*-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты; и

2-(((S)-4-(6-((4-циано--2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S) -оксетан-2-ил) метил)-1*H*-бензо[d] имидазол-6-карбоновая кислота; ее оптический изомер или ее фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены
35 фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из соединений

химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любую их комбинацию.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров, или любую их комбинацию, и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены соединения химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одна из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любая их комбинация для применения при лечении и/или профилактике метаболических заболеваний.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения метаболических заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту по меньшей мере одного из соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере одного из оптических изомеров указанных соединений, по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемых солей указанных соединений или оптических изомеров или любой их комбинации.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам применения соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере одного из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любой их комбинации для профилактики или лечения метаболических заболеваний.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложены способы применения соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере одного из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любой их комбинации для получения лекарственного средства для профилактики или лечения метаболических заболеваний.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции для профилактики или лечения метаболических заболеваний, содержащие по меньшей мере одно из соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических

изомеров или любую их комбинацию.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложены агонисты GLP-1R, содержащие по меньшей мере одно из соединений химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любую их комбинацию.

Соединения, оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению проявляют значительные эффекты как агонисты GLP-1. В частности, результаты конкурентного иммуноанализа между внутренним цАМФ, продуцируемым в клетке, и чужеродным цАМФ, меченным красителем, показывают, что соединения, оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению обладают значительными эффектами как агонисты GLP-1. Кроме того, тест на толерантность к глюкозе у обезьян показывает, что соединения, оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению обладают высокой толерантностью к глюкозе как при внутривенном, так и при пероральном применении, а также обладают прекрасными фармакокинетическими свойствами.

Кроме того, соединения, оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению проявляют хорошую фармакологическую безопасность в отношении сердечно-сосудистых систем. В частности, результат анализа на hERG показывает, что соединения, оптические изомеры и фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению обладают значительной безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы и значительно низким риском кардиальной токсичности, например, в отношении аритмии, в течение длительного периода введения. Таким образом, эффект соединений, оптических изомеров и фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению отличается или превосходит действие имеющихся соединений.

В настоящем документе термин «метаболическое заболевание» включает, например, диабет (СД1 и/или СД2, такой как преддиабет), идиопатический СД1 (тип 1b), латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), раннее начало СД2 (EOD), атипичный диабет у пациентов молодого возраста (YOAD), диабет зрелого возраста у молодых пациентов (MODY), диабет, связанный с недоеданием, гестационный диабет, гипергликемию, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую нефропатию, заболевание почек (например, острая почечная недостаточность, тубулярная

дисфункция, провоспалительные изменения проксимального канальца), диабетическую ретинопатию, дисфункция адипоцитов, накопление висцерального жира, апноэ во сне, ожирение (например, гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение) и связанные с этим сопутствующие заболевания (например, остеоартрит и недержание мочи),

5 расстройств пищевого поведения (например, синдром переедания, нервная анорексия и синдром ожирения, такой как синдром Прадера-Вилли и синдром Барде-Бидля), увеличение массы тела вследствие применения других лекарственных средств (например, при использовании стероидов и антипсихотиков), чрезмерное потребление сахара, дислипидемию (включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, высокий уровень

10 общего холестерина, высокий уровень холестерина ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП), гиперинсулинемию, НАЖБП (включая связанные с этим заболевания, такие как стеатоз, НАСГ, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному), сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз (включая ишемическую болезнь сердца), заболевание периферических сосудов, артериальную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию,

15 нарушение сосудистого соответствия, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда (например, некроз и апоптоз), инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, черепно-мозговую травму, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, постпрандиальную липидемию, метаболический ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, болезнь Паркинсона, гипертрофию

20 левого желудочка, заболевание периферических артерий, потерю зрения, катаракту, гломерулосклероз, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, предменструальный синдром, стенокардию, тромбоз, атеросклероз, транзиторную ишемическую атаку, сосудистый рестеноз, нарушение метаболизма глюкозы, симптомы нарушения сахара крови натощак, гиперурикемию, подагру,

25 эректильную дисфункцию, нарушения со стороны кожи и соединительной ткани, псориаз, язвы стопы, язвенный колит, липопротеинемия гипер-апо В, болезнь Альцгеймера, шизофрению, когнитивные нарушения, воспалительное заболевание кишечника, синдром короткого кишечника, болезнь Крона, колиты, синдром раздраженного кишечника, синдром поликистозных яичников и зависимость (например, злоупотребление алкоголем

30 и/или наркотиками).

В контексте настоящего описания термин «алкил» относится к одновалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью структурной формулы - $C_nH_{(2n+1)}$. Неограничивающие примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил и гексил и т.п. Например, «C₁-C₄ алкил» может

35 относиться к алкилу, такому как метил, этил, пропил, бутил, 2-метилпропил или

изопропил.

В контексте настоящего описания термин «C₆-C₁₂ арил» относится к ароматическому углеводороду, содержащему 6 или 12 атомов углерода. Термин «C₆-C₁₂ арил» относится, например, к кольцевой системе, такой как моноциклическая (например, фенил) или бициклическая (например, инденил, нафталенил, тетрагидронафтил, тетрагидроинденил).

В контексте настоящего описания термин «C₅-C₁₂ гетероарил» относится к ароматическому углеводороду, содержащему от 5 до 12 атомов углерода, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов углерода замещен гетероатомом, выбранным из кислорода, азота и серы. Гетероарильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода или, если позволяет валентность, через кольцевой атом азота или т.п. Гетероарильная группа включает бензоконденсированную кольцевую систему, имеющую от 2 до 3 колец.

В контексте настоящей заявки термин «C₃-C₈ циклоалкил» относится к циклической одновалентной углеводородной группе структурной формулы -C_nH_(2n-1), содержащей от 3 до 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В контексте настоящего описания термин «C₃-C₈ гетероциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода, в которой по меньшей мере одна из кольцевых метиленовых групп (-CH₂-) заменена группой, выбранной из -O-, -S- и азота. В этом случае азот может обеспечивать точку присоединения или может быть замещен в соответствии с вариантами реализации изобретения.

В контексте настоящего описания термин «незамещенный» означает состояние, при котором водород не замещен каким-либо заместителем.

В данном контексте термин «замещенный арил, гетероарил, гетероциклоалкил и циклоалкил» может включать по меньшей мере одно замещение, то есть 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более замещений на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN. Каждое из этих замещений может быть выполнено независимо.

В контексте настоящего описания термин «галоген» относится к фториду, хлориду, бромиду или йодиду.

В контексте настоящего описания термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой водород замещен одним или более галогенами (например, фторидом, хлоридом, бромидом или йодидом).

Следующие сокращения в настоящем изобретении относятся к следующим терминам:

ЭА: этилацетат

МС: метилхлорид

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинаптил

ДХМ: дихлорметан

5 MTBE: метил-трет-бутиловый эфир

MPLC: жидкостная хроматография среднего давления

ТЭА: триэтиламин

ДМФ: диметилформамид

ТГФ: тетрагидрофуран

10 p-TSA: пара-толуолсульфоновая кислота

TBD: триазабициклодецен

PTLC: препаративная тонкослойная хроматография

ДМСО: диметилсульфоксид

Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

15 MeOH: метанол

KOtBu: калия трет-бутоксид

ADDP: 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин

Волнистая линия  в настоящем документе указывает на точку присоединения заместителя к другой группе.

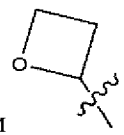
20 В некоторых вариантах реализации в химической формуле 1 R₁ представляет собой -C(=O)R_a, и R_a представляет собой -ОН или -O-(C₁-C₄ алкил). Предпочтительно R₁ может представлять собой -C(=O)ОН.

25 В химической формуле 1 R₂ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆ - C₁₂ арила, замещенного или незамещенного C₅ - C₁₂ гетероарила, замещенного или незамещенного C₃ - C₈ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного C₁ - C₄ алкила и замещенного или незамещенного C₃ - C₈ циклоалкила, где замещенный арил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно замещение на -ОН, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.

30 Предпочтительно, R₂ может быть выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного оксациклобутана, содержащего хиральный центральный углерод, замещенного или незамещенного имидазола, замещенного или незамещенного C₁-C₄ алкила и замещенного или незамещенного C₃-C₅ циклоалкила, где замещенный оксазол, оксациклобутан, имидазол, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно замещение на -ОН, -(C₁-C₄ алкил),

галоген или -CN.

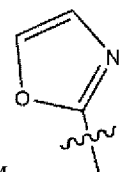
В частности, R₂ может быть замещенным или незамещенным



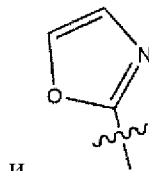
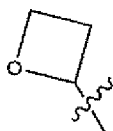
замещенным или незамещенным



или замещенным или незамещенным



где замещенный



и

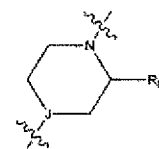
включают по меньшей мере одно

5 замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.

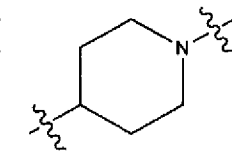
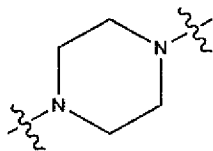
В некоторых вариантах реализации Y может представлять собой -CH-.

В некоторых вариантах реализации согласно химической формуле 1, когда A

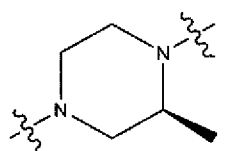
представляет собой замещенный или незамещенный пиридин,
выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



может быть



и



..

10

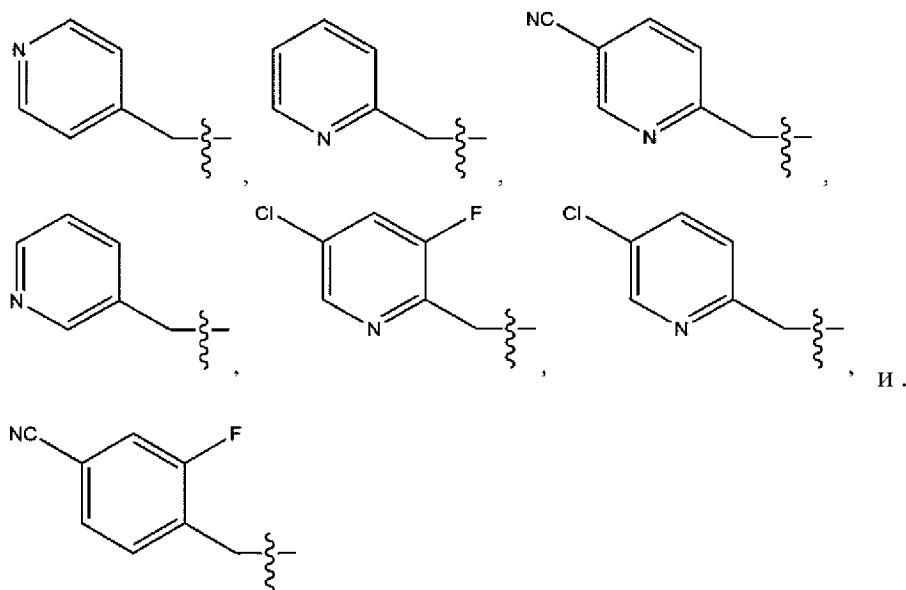
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения A
представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или
незамещенный пиридин, где замещение может включать по меньшей мере одну замену,
выбранную из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкил), -NH₂, -NO₂ и -
15 C₁-C₄ галогеналкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда A представляет собой
фенил, A может представлять собой замещенный фенил, где замещение представляет
собой одну или более замещений галогеном и/или -CN.

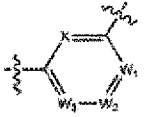
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, когда A
20 представляет собой пиридин, A может представлять собой замещенный или
незамещенный пиридин, причем замена представляет собой одно или более замещений
галогеном и/или -CN.

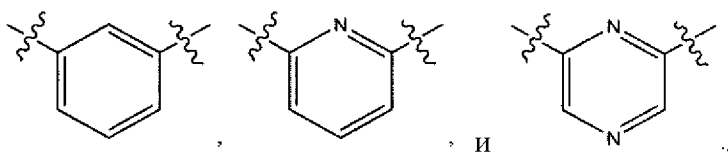
В некоторых вариантах реализации изобретения A может быть выбрано из

группы, состоящей из следующих соединений:



5 В некоторых вариантах реализации, когда А представляет собой замещенный или

незамещенный пиридин,  может быть выбран из группы, состоящей из следующих соединений:



Соединения и промежуточные продукты, описанные ниже, получили названия с использованием соглашения о наименованиях, предоставленного ChemBioDraw Ultra. Условное обозначение в целом соответствует рекомендациям Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC) по номенклатуре названий для органической химии и правилам имен индексов CAS. Следует понимать, что химические названия могут включать только скобки или как круглые скобки, так и квадратные скобки.

15 Стереохимическое описание может быть приведено в разных местах внутри названия с учетом соглашения о наименованиях. Специалистам в данной области техники известно о таких вариациях форматирования и понятно, что они обеспечивают единообразную химическую структуру.

Соединения, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры согласно настоящему изобретению могут содержать соли присоединения кислоты и соли присоединения основания.

Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые формируют нетоксичные соли. Примеры могут включать ацетат, адипат, аспартат,

бензоат, бесилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдиселат, эзилат, формиат, fumarat, глюптат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-нафсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат, 1,5-нафталендисульфоновую кислоту и ксинафоатные соли.

Подходящие соли присоединения основания образуются из оснований, формирующих нетоксичные соли. Примеры могут включать соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, бис(2-гидроксиэтил)амин (диоламина), глицина, лизина, магния, меглюмина, 2-аминоэтанола (оламина), калия, натрия, 2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1,3-диола (трис- или триметамин) и цинка.

Кроме того, могут образовываться гемисоли кислот и оснований, такие как гемисульфаты и гемикальциевые соли.

Соединения, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. В рамках настоящего документа термин «сольват» относится к молекулярному комплексу, содержащему одну или более фармацевтически приемлемых молекул растворителя (например, этанол), а также соединение химической формулы 1, оптический изомер соединения или фармацевтически приемлемую соль соединения или оптического изомера. Термин «гидрат» относится к сольвату, когда растворитель представляет собой воду.

Многокомпонентный комплекс (помимо солей и сольватов) также включен в объем настоящего изобретения. В этой связи лекарственное средство и один или более других компонентов присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Комплекс данного типа включает соединения включения (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Сокристаллы, как правило, определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но сокристаллы могут быть комплексами нейтральных молекул с солями. Сокристаллы могут быть получены путем кристаллизации расплава, перекристаллизации из растворителя или путем совместного физического измельчения компонентов.

Соединения, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры согласно настоящему изобретению могут

существовать в виде твердотельных форм в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического вещества. Термин «аморфный» относится к состоянию, в котором вещество теряет регулярность расположения на расстоянии на молекулярном уровне, а физические свойства твердого вещества или жидкости проявляются в зависимости от температуры. Как правило, вещество не дает уникальной дифрактограммы и проявляет свойства твердого вещества и формально описывается как жидкость. При их нагревании происходит переход вещества от твердого вещества к жидкости. Вещество характеризуется изменением состояния (обычно вторичным) («фазовый переход второго ряда»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой вещество имеет регулярность расположения на молекулярном уровне и дает дифрактограмму с определенными пиками. Вещество также будет проявлять свойства жидкости при достаточном нагревании, но его переход из твердого состояния в жидкое характеризуется фазовым изменением (обычно первичным) («температура плавления»).

Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат один или более асимметричных атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. При превращении структурных изомеров друг в друга через низкоэнергетический барьер может происходить таутомерная изомеризация или таутомеризация. Это может, например, происходить в виде таутомеризма протонов в соединении с химической формулой 1, содержащем имино-, кето- или оксимные группы, или иметь форму валентного таутомеризма в соединении, содержащем ароматические остатки. Поэтому одно соединение может проявлять по меньшей мере два типа изомеризма.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению могут содержать противоионы, которые являются оптически активными или рацемическими.

Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящих оптически чистых предшественников, например, разделение рацемических форм (или рацемических форм солей или производных) с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В альтернативном варианте рацемическая форма (или рацемический предшественник) может вступать в реакцию с основанием или кислотой (например, 1-фенилэтиламином или винной кислотой), когда подходящее оптически активное соединение, например, спирт, или соединение химической формулы 1 содержит кислотные или основные остатки. Полученная диастереомерная смесь может быть отделена с использованием хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереомера могут

быть превращены в соответствующий чистый энантиомер(ы) с использованием средств, хорошо известных специалистам в данной области техники. Хиральное соединение химической формулы 1 (и его хиральный предшественник) может быть получено в форме с высоким содержанием энантиомера с помощью хроматографии, обычно ВЭЖХ, на
5 асимметричных смолах с использованием подвижной фазы, состоящей из углеводов, обычно гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% об., обычно от 2% до 20% об. изопропанола и от 0 до 5% об. алкиламина, обычно 0,1% об. диэтиламина.

Концентрирование элюента приводит к образованию обогащенной смеси. Можно использовать хиральную хроматографию с использованием надкритических и
10 сверхкритических жидкостей. Способы хиральной хроматографии, пригодные в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, известны в данной области техники.

Когда любая рацемическая форма кристаллизуется, возможны два разных типа кристаллов. Первый тип представляет собой вышеупомянутое рацемическое соединение
15 (внутренняя рацемическая форма), в котором образуется кристалл одной однородной формы, включающей оба энантиомера в равновесном количестве. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, в котором кристаллы двух форм, каждая из которых содержит один энантиомер, находятся в равновесном количестве. Несмотря на то, что обе кристаллические формы, присутствующие в
20 рацемической смеси, имеют сопоставимые физические свойства, они могут иметь различие физических свойств и свойств истинной рацемической формы. Рацемическая смесь может быть разделена с использованием общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники.

Соединения, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые
25 соли соединений или оптические изомеры согласно настоящему изобретению могут существовать в виде пролекарства.

Способ применения и дозировка

Как правило, соединения, оптические изомеры соединений или фармацевтически приемлемые соли соединений или оптические изомеры согласно настоящему изобретению
30 могут быть введены в количестве, эффективном для снятия симптомов, описанных в настоящем документе. В целях введения и дозирования соединения, оптические изомеры или фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению для простоты могут называться соединением или соединениями согласно настоящему изобретению.

Соединение согласно настоящему изобретению вводят любым подходящим
35 способом в форме фармацевтической композиции, подходящей для указанного способа

применения, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено перорально или ректально, вагинально, парентерально или местно.

5 Соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно может быть введено перорально. Пероральное применение может включать глотание для того, чтобы соединение попадало в желудочно-кишечный тракт, или может включать буккальное или сублингвальное применение, что позволяет соединению попасть в кровоток непосредственно из полости рта.

10 Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению можно вводить непосредственно в кровоток, мышцу или внутренние органы. Подходящие способы парентерального применения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное введение. Устройства, подходящие для парентерального
15 введения, включают шприцы с иглой (в том числе с микроиглой), шприцы без иглы и инфузии.

В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть введено местно (то есть эпидермально или трансдермально) при нанесении на кожу или слизистую оболочку. В еще одном варианте реализации соединение согласно
20 настоящему изобретению может быть введено интраназально или путем ингаляции. Согласно другим вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению можно вводить ректально или интравагинально. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению можно вводить непосредственно в глаз или ухо.

25 Соединение согласно настоящему изобретению и/или композицию, содержащую соединение, можно вводить с учетом различных факторов, включая тип, возраст, массу тела, пол и медицинский симптом пациента; степень тяжести симптомов; способ применения; и активность определенного соединения при использовании. Таким образом, способ применения может значительно различаться. Согласно некоторым вариантам
30 реализации общая суточная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять, как правило, от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг (т.е., мг соединения согласно настоящему изобретению на кг массы тела) при лечении симптомов, обсуждаемых в настоящем документе. В других вариантах реализации общая суточная доза соединения согласно настоящему изобретению может составлять от приблизительно
35 0,01 до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,03 до приблизительно 10 мг/кг или

от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мг/кг. Нередко введение соединения согласно настоящему изобретению повторяют несколько раз в сутки (обычно не более 4 раз в сутки). При необходимости для увеличения общей суточной дозы обычно можно использовать многократные суточные дозы.

При пероральном применении композиция может быть в форме таблеток, капсул, жидкостей и т.д. для контроля дозы с учетом симптомов у пациента. Лекарственное средство обычно содержит от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг активного ингредиента.

Подходящими субъектами согласно настоящему изобретению являются млекопитающими. В некоторых вариантах реализации подходящими субъектами являются люди. Субъекты могут быть мужского или женского пола и могут находиться на любой стадии роста.

Фармацевтические композиции

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям. В частности, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции для профилактики и лечения метаболических заболеваний, при этом каждая из композиций содержит по меньшей мере одно из соединений, представленных химической формулой 1, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любую их комбинацию. Каждая из фармацевтических композиций может дополнительно содержать по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых носителей. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» обозначает любой и все физиологически совместимые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают один или более носителей, выбранных из воды, солевого раствора, забуференного фосфатом солевого раствора, декстрозы, глицерина, этанола, а также их комбинаций. В составе композиции могут содержаться изотонические агенты, такие как сахар, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит или сорбит.

Каждая фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один из фармакологически активных ингредиентов. Например, фармацевтически приемлемый ингредиент (например, смачивающий агент) или небольшое количество вспомогательного ингредиента (например, смачивающего агента, эмульгирующего агента, консерванта или буфера), который может увеличить срок

годности или эффективность антитела или его части в составе композиции.

Композиция согласно настоящему изобретению может находиться в различных формах. Композиция согласно настоящему изобретению может находиться в форме, например, жидкой, полутвердой и твердой, такой как жидкие растворы (например, форма для инъекций и растворы для инъекций), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Выбор формы зависит от предполагаемого способа применения и его терапевтического назначения.

Типичная композиция имеет форму инъекционных и инфузионных растворов. Одним из способов применения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутрибрюшинный, внутримышечный). В некоторых вариантах реализации лекарственное средство можно вводить путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения лекарственное средство можно вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции.

Пероральное применение твердой формы выполняется, например, с использованием твердых или мягких капсул, пилюль, капсул, пастилок или таблеток, каждая из которых содержит определенное количество одного или более соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пероральное применение выполняется с использованием порошкообразной или гранулированной формы. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанная лекарственная форма для перорального применения может представлять собой сублингвальную форму, например, таблетку для рассасывания. В твердой лекарственной форме соединение химической формулы 1 обычно объединено с одним или более вспомогательными веществами. Капсулы или таблетки могут включать составы с контролируемым высвобождением. Капсулы, таблетки и пилюли также могут содержать буферный агент или могут быть получены с энтеросолюбильным покрытием.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения пероральное применение выполняется с использованием жидкой лекарственной формы. Жидкие лекарственные формы для перорального применения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители (например, воду), широко используемые в данной области техники. Композиция может содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, ароматизаторы (например, подсластители) и/или отдушки.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложены парентеральные лекарственные формы композиции. В контексте настоящего описания

термин «парентеральное применение» включает, например, подкожную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутримышечную инъекцию и инфузию. Инъекционные препараты (т.е. стерильные водные или масляные суспензии для инъекций) могут быть приготовлены в соответствии с известными способами с применением подходящих диспергирующих, смачивающих и/или суспендирующих агентов.

Могут быть использованы другие вещества-носители и способы применения, известные в фармацевтике. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть получена с помощью любого хорошо известного фармацевтического способа, такого как эффективные способы приготовления и применения. Соображения, связанные с эффективными способами приготовления и введения, хорошо известны в данной области техники, и описаны в стандартных руководствах.

Наборы

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены наборы, каждый из которых содержит по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложены наборы, каждый из которых содержит композицию, включающую по меньшей мере одно из соединений, по меньшей мере один из оптических изомеров соединений, по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединений или оптических изомеров или любую их комбинацию.

Типовой набор может содержать диагностический агент или терапевтический агент в дополнение к соединению, оптическому изомеру, фармацевтически приемлемой соли или композиции. Набор включает инструкции по применению с описанием способа диагностики или лечения. В некоторых вариантах реализации набор содержит соединение химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5 или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, и диагностический агент. В некоторых других вариантах реализации набор содержит соединение химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5 или фармацевтическую композицию, содержащую соединение.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения предложены наборы, каждый из которых подходит для применения при осуществлении способов лечения, описанных в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения набор содержит первую лекарственную форму,

содержащую одно или более соединений согласно настоящему изобретению в количестве, достаточном для осуществления способа согласно настоящему изобретению. В некоторых других вариантах реализации изобретения набор содержит одно или более соединений согласно настоящему изобретению в количестве, достаточном для осуществления способа согласно настоящему изобретению, и контейнер для применения.

Способы получения

Реакционные формулы, описанные ниже, предназначены для общего описания способа, используемого для получения соединений, оптических изомеров или фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению. Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров со стереохимическими (*R*)- или (*S*)-обозначениями. Специалистам в данной области техники понятно, что независимо от того, обогащено ли вещество энантиомером или содержит рацемат, все превращения в ходе синтеза могут быть осуществлены аналогичным образом. Кроме того, разделение оптически активного целевого вещества может проводиться в любой нужной точке последовательности с использованием известных способов, описанных в настоящей заявке и в химической литературе.

В следующих реакционных формулах переменные X, Y, W₁, W₂, W₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, J, R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j и R_k являются такими же, как описано в настоящем изобретении в отношении соединения химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, если не указано иное.

Соединения химической формулы 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5 в соответствии с настоящим изобретением включают соединения по следующим примерам, приведенным ниже. Соединения по приведенным примерам могут быть получены или предоставлены согласно различным способам, описанным в литературе, и общим техническим знаниям, известным специалистам в данной области техники, с учетом двух или более из следующих промежуточных соединений. Промежуточные соединения могут быть получены или предоставлены с использованием различных способов, описанных в литературе, и общих технических знаний, известных специалистам в данной области техники, в дополнение к указанным ниже описаниям.

Способы получения промежуточных соединений, используемых для получения соединений химических формул 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 или 5, описаны в способах получения 1-6, приведенных ниже.

Положительные эффекты

Новые соединения согласно настоящему изобретению проявляют высокую

активность в качестве агонистов рецептора GLP-1. В частности, соединения согласно настоящему изобретению как агонисты рецептора GLP-1 демонстрируют высокую толерантность к глюкозе, что демонстрирует значимый эффект в качестве терапевтического агента при метаболических заболеваниях. Кроме того, новые соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют высокую фармакологическую безопасность в отношении сердечно-сосудистых систем.

Принцип изобретения

Ниже приведены основные примеры, которые позволяют понять суть настоящего изобретения. Тем не менее, приведенные ниже примеры представлены для лучшего понимания настоящего изобретения, но не ограничивают изобретение.

Реагенты и растворители, указанные ниже, получены от Sigma-Aldrich, TCI и других производителей, если не указано иное. Использовали систему высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Waters Alliance. В качестве силикагеля, используемого для колоночной хроматографии, применяли систему мгновенной очистки Biotage. ^1H ЯМР-спектры регистрировали с использованием системы Bruker 400 MHz AscendTM. Использовалась масс-спектрометрическая система Waters Masslynx.

Все спектры ядерного магнитного резонанса ^1H (ЯМР) согласуются с химическими структурами соединений согласно примерам, приведенным в настоящем изобретении.

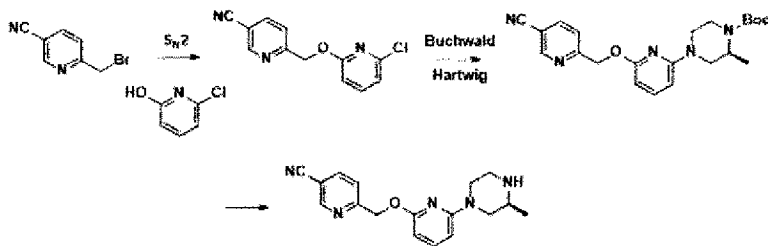
Характерные химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm) относительно остаточного сигнала протона в дейтерированном растворителе (CDCl_3 : 7,27 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; $\text{DMSO}-d_6$: 2,50 ppm) и представлены с использованием традиционных сокращений для обозначения основных пиков: например, s: синглет; d: дублет; t: триплет; q: квартет; m: мультиплет; и br: широкий пик.

Примеры синтеза

Пример синтеза 1: Синтез промежуточных соединений 1-19

Типовые способы получения промежуточных соединений с 1 по 19 подробно описаны ниже. Используя способы получения 1-6, описанные ниже, специалисты в данной области техники могут получить соединения, перечисленные в качестве промежуточных соединений 1-19, из соответствующих исходных материалов, которые доступны в продаже или могут быть получены с помощью способов, известных в данной области техники.

1. Способ получения 1



(1) Синтез промежуточного соединения 1: (*S*)-6-(((6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил)

1) Синтез 6-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила

5 6-бромметил-никотинонитрил (1,52 г) и 6-хлор-2-гидроксипиридин (1,0 г) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (50 мл). Добавляли Ag_2CO_3 (4,26 г) и смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли с использованием этилацетата (ЭА) и фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (1,55 г, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 246 (M + H)⁺

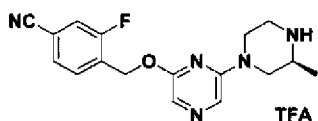
2) Синтез трет-бутил- (*S*)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата

15 Соединение (600 мг), синтезированное на стадии 1), трет-бутил (*S*)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (539 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112 мг), Cs_2CO_3 (1,6 г) и BINAP (152 мг) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (20 мл). Смесь нагревали до 120 °С в атмосфере N_2 и перемешивали в течение 1 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли ЭА, фильтровали с помощью слоя целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов гексан/этилацетат с получением целевого соединения (603 мг, 60%) в виде сиропа ЖХ-МС(ЭР⁺): 410 (M + H)⁺

25 3) Синтез (*S*)-6-(((6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила

Соединение (603 мг), синтезированное на стадии 2), помещали в круглодонную колбу, растворяли в ДХМ (10 мл) и перемешивали. При перемешивании к смеси по каплям добавляли ТФУ (1,5 мл) при 0°С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали 10% раствором ДХМ/МеОН, сушили над безводным сульфатом магния,

фильтровали при пониженном давлении и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали целевое соединение (512 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 310 (M + H)⁺



(2) Синтез промежуточного соединения 2: (*S*)-3-фтор-4-(((6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бензонитрил трифторуксусной кислоты соль

Промежуточное соединение 2 синтезировали согласно способу получения 1.

1) Синтез 4-(((6-хлорпиразин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрила

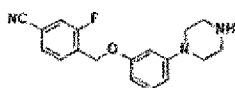
6-хлорпиразин-2-ол (1 экв.) и 4-(бромметил)-3-фторбензонитрил (1 экв.) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в CH₃CN (0,1 М). После добавления K₂CO₃ (3 экв.), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли водой и подвергали экстракции с использованием ЭА. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 264 (M + H)⁺

2) Синтез трет-бутил- (*S*)-4-(6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата

Соединение (1 экв.), синтезированное на стадии 1), трет-бутил (*S*)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,1 экв.), Cs₂CO₃ (2 экв.), BINAP (0,1 экв.) и Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (0,2 М). Смесь нагревали до 120 °С в атмосфере азота и перемешивали в течение 16 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции реакцию смесь разбавляли ЭА и фильтровали через слой целита. К фильтрату добавляли воду, а фильтрат экстрагировали с помощью ЭА. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (73%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 428 (M + H)⁺

3) Синтез (*S*)-3-фтор-4-(((6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)окси)метил)бензонитрила

Соединение (710 мг), синтезированное на стадии 2), помещали в круглодонную колбу и перемешивали в ДХМ (2 мл). При перемешивании по каплям к смеси добавляли ТФУ (1,68 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде маслянистого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 328 (М + Н)⁺



(3) Синтез промежуточного соединения 3: 6-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил

Промежуточное соединение 3 синтезировали согласно способу получения 1.

1) Синтез 4-((3-бромфенокси)метил)-3-фторбензонитрила

С помощью 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (10 г), 3-бромфенола (5,46 мл) и карбоната калия (9,68 г) и CH₃CN (100 мл) получали целевое соединение (11,88 г, 83%).

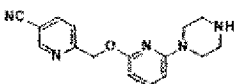
ЖХ-МС(ЭР⁺): 307 (М + Н)⁺

2) Синтез трет-бутил-4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-карбоксилата

Проводили реакцию соединения (2,45 г), синтезированное на стадии 1), 1-Вос-пиперазина (1,79 г), Pd₂(dba)₃ (367 мг), BINAP (498 мг) и Cs₂CO₃ (5,21 г) в толуоле (40 мл) в течение 14 часов с получением целевого соединения (668 мг) с выходом 20%. ЖХ-МС(ЭР⁺): 412 (М + Н)⁺

3) Синтез 3-фтор-4-((3-(пиперазин-1-ил)фенокси)метил)бензонитрила

Соединение (411 мг), синтезированное на стадии 2, растворяли в ДХМ (5 мл). Добавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли диэтиловый эфир. Полученный остаток растирали с получением целевого соединения (410 мг, 81%). ЖХ-МС(ЭР⁺): 312 (М + Н)⁺



(4) Синтез промежуточного соединения 4: 6-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрил

Промежуточное соединение 4 синтезировали согласно способу получения 1.

1) Синтез 6-(((6-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)никотинонитрила

6-(бромметил)никотинитрил (1,52 г) и 6-хлор-2-гидроксипиридин (1,0 г) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (50 мл). К смеси добавляли Ag_2CO_3 (4,26 г). Полученную смесь нагревали до 100 °С и затем перемешивали в течение 1 дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли ЭА и фильтровали через слой целита для получения фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (1,55 г, 82%). ЖХ-МС(ЭР^+): 246 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

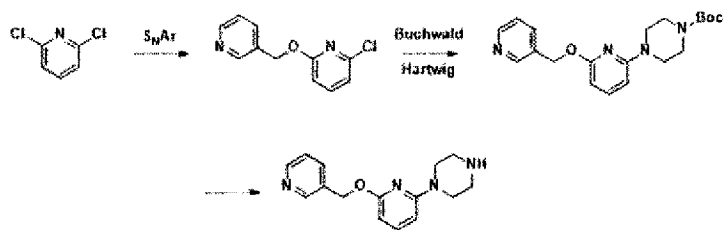
2) Синтез трет-бутил-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата

Соединение (600 мг), синтезированное на стадии 1), 1-Вос-пиперазин (500 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112 мг), Cs_2CO_3 (1,6 г) и BINAP (152 мг) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (20 мл). Смесь нагревали до 120 °С в атмосфере азота и перемешивали в течение 1 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли ЭА и фильтровали через слой целита для получения фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (751 мг, 78%) в виде прозрачного сиропа. ЖХ-МС(ЭР^+): 396 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

3) Синтез 6-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)никотинитрила

Соединение (751 мг), синтезированное на стадии 2), помещали в круглодонную колбу, растворяли в ДХМ (10 мл) и перемешивали. К смеси при перемешивании по каплям добавляли ТФУ (1 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали 10% раствором ДХМ/MeOH, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате получали целевое соединение (600 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС(ЭР^+): 296 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

2. Способ получения 2



(1) Синтез промежуточного соединения 5: 1-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин

1) Синтез 2-хлор-6-(пиридин-3-илметокси)пиридина

5 3-пиридинметанол (885 мг) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в ТГФ (17 мл). К смеси порциями добавляли KotBu (1,37 г). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2,6-хлорпиридин (1000 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь добавляли к смеси насыщенного водного раствора NH_4Cl и ЭА. Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали через слой целита и подвергали экстракции с использованием ЭА. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (1,20 г, 86%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС(ЭР^+): 221 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

2) Синтез трет-бутил-4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата

Соединение (441 мг), синтезированное на стадии 1), 1-Вос-пиперазин (559 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг), BINAP (125 мг) и Cs_2CO_3 (1,30 г) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в толуоле (6 мл). В атмосфере азота смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 1 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь фильтровали с помощью слоя целита. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (225 мг, 31%). ЖХ-МС(ЭР^+): 371 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

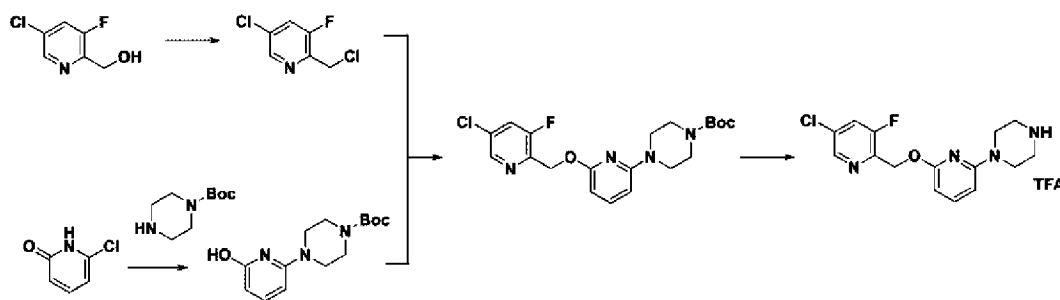
3) Синтез 1-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазина

Ацетилхлорид (0,3 мл) по каплям медленно добавляли к смешанному растворителю этанола (0,4 мл) и ЭА (3 мл), а полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Соединение (225 мг), синтезированное на стадии 2), добавляли к смеси и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА, полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и

фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 5% растворе МС/МеОН. Добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Органический слой, полученный в результате разделения слоев, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

5 концентрировали с получением целевого соединения (135 мг, 86%). ЖХ-МС(ЭР⁺): 271 (М + Н)⁺

3. Способ получения 3



10 (1) Синтез промежуточного соединения 6: 1-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин трифторуксусной кислоты соль

1) Синтез 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпиридина

(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанол (324 мг) растворяли в ДХМ (20 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. К смеси медленно добавляли SOCl₂ (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения. Целевое соединение применяли на следующей стадии, описанной ниже, без дополнительной очистки. ЖХ-МС(ЭР⁺): 181 (М + Н)⁺

2) Синтез трет-бутил-4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата

20 6-хлорпиридин-2(1H)-он (2 г) и N -Вос-пиперазин (7,2 г) растворяли в н-бутаноле (16 мл). Смесь перемешивали при 140 °С в течение 3 дней. К смеси добавляли водный раствор NH₄Cl и солевой раствор. Полученную смесь дважды подвергали экстракции с использованием ЭА. Полученный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли CH₃CN (40 мл) и H₂O (200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем полученную смесь фильтровали с получением целевого соединения (1,49 г, 35%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС(ЭР⁺): 280 (М + Н)⁺

3) Синтез трет-бутил-4-(6- ((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата

30 Трет-бутил-4- (6-гидроксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (559 мг) растворяли в CH₃CN (5 мл). К смеси добавляли 5-хлор-2-(хлорметил) -3-фторпиридин (2

ммоль) и карбонат калия (553 мг) и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 14 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли

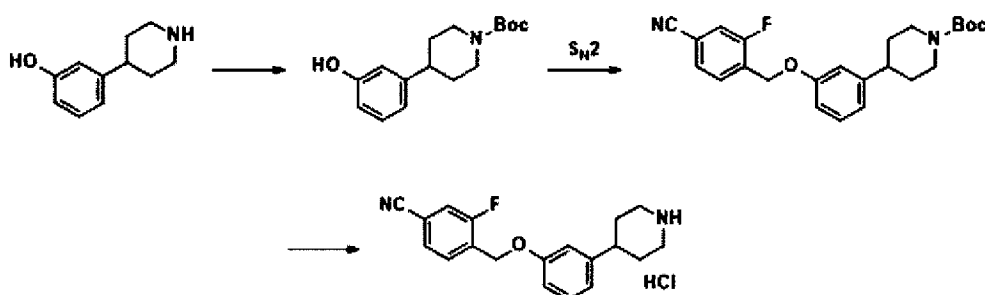
дистиллированной H₂O и подвергали двукратной экстракции с использованием ЭА.

Полученный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилацетатом с получением целевого соединения (249 мг, 29%) в виде жидкости желтого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 423 (М + Н)⁺

4) Синтез соли 1-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазина трифторуксусной кислоты

Соединение (220 мг), синтезированное на стадии 3), растворяли в ДХМ (10 мл). К смеси добавляли ТФУ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС(ЭР⁺): 323 (М + Н)⁺

4. Способ получения 4



(1) Синтез промежуточного соединения 7: 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил) бензонитрила гидрохлоридная соль

1) Синтез трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата

3-(пиперидин-4-ил)фенол (1 ммоль) и (Boc)₂O (1 ммоль) помещали в круглодонную колбу, растворяли в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли водой и подвергали экстракции с использованием ДХМ.

Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Целевое соединение получали и применяли без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭР⁺): 278 (М + Н)⁺

2) Синтез трет-бутил-4-(6- ((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Соединение (1 экв.), синтезированное на стадии 1), и 4-(бромметил) -3-

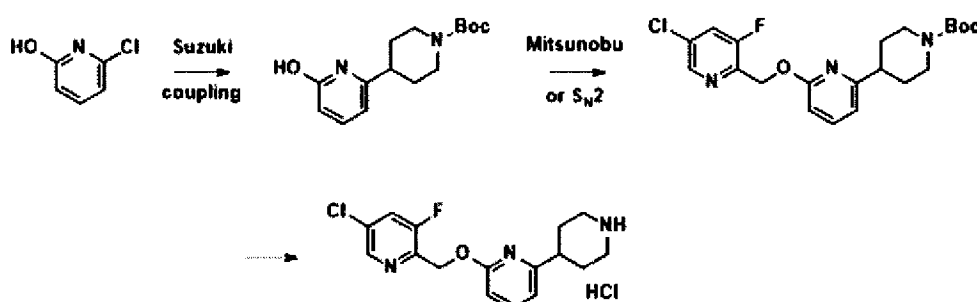
фторбензонитрил (1 экв.) помещали в круглодонную колбу и перемешивали в CH₃CN (0,1 М). После добавления карбоната калия (1,5 экв.) смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь добавляли к соответствующему количеству воды и подвергали экстракции с использованием ЭА.

- 5 Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (70%) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС(ЭР⁺): 412 (М + Н)⁺

- 10 3) Синтез 3-фтор-4-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил) бензонитрила гидрохлоридной соли

Соединение (560 мг), синтезированное на стадии 2), растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). 4 н. раствор HCl 1,4-диоксана (2,6 мл) добавляли при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а
15 полученный остаток обрабатывали МТБЭ с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТБЭ в течение 2 ч. Растертое в порошок твердое вещество фильтровали и сушили с получением целевого соединения (85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 312 (М + Н)⁺

- 20 5. Способ получения 5



- (1) Синтез промежуточного соединения 8: 5-хлор-3-фтор-2-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиридина гидрохлоридная соль

- 1) Синтез трет-бутил-4-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата

- 25 Трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабораин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, хлоргидроксипиридин, Pd(PPh₃)₄ и Na₂CO₃ помещали в реакционный сосуд, снабженный дефлегматором. В сосуд добавляли 1,4-диоксан (7 мл), этанол (3 мл) и воду (1 мл). Полученную смесь нагревали до 120 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали до комнатной
30 температуры и фильтровали через слой целита с использованием ЭА (50 мл). Смесь

разбавляли водой (20 мл), а водный слой подвергали экстракции с использованием ЭА (3 X 50 мл). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил-6-гидрокси-3',6' -дигидро-[2,4'-бипиридин]-1' (2'Н)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

Трет-бутил-6-гидрокси-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат растворяли в MeOH. Добавляли 10% Pd/C. Смесь подвергали воздействию атмосферы водорода (при давлении в баллоне) при комнатной температуре. Через 2 часа после подтверждения завершения реакции к смеси добавляли еще 10% Pd/C. Через 3 часа после подтверждения завершения реакции смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (33% этилацетат/гексан) с получением целевого соединения (45%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 278 (M + H)⁺

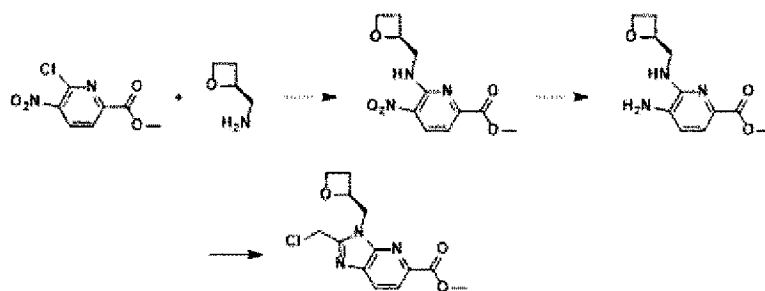
2) Синтез трет-бутил-4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору (5-хлор-3-фтор-2-пиридил)метанола, соединения, синтезированного на предыдущей стадии 1), и толуола добавляли (Bu)₃P при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 15 минут. При комнатной температуре добавляли ADDP. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь вливали в гексан (30 мл) и фильтровали через стекло для фильтра. Полученный органический экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/гексан) с получением целевого соединения (30%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ-МС(ЭР⁺): 422 (M + H)⁺

3) Синтез 5-хлор-3-фтор-2-(((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)пиридина гидрохлоридной соли

Соединение, синтезированное на стадии 2), помещали в круглодонную колбу и перемешивали в 1,4-диоксане (4 мл). К смеси добавляли 4 н. раствор 1,4-диоксана HCl (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС(ЭР⁺): 322 (M + H)⁺

6. Способ получения 6



(1) Синтез промежуточного соединения 9: метил (*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилат

1) Синтез метил (*S*)-5-нитро-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколината

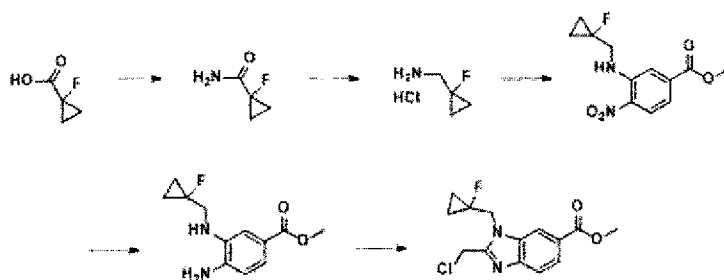
5 Метил-6-хлор-5-нитропиколинат (1,0 г), ТЭА (1,93 мл) и (*S*)-оксетан-2-илметанамин (402 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали для удаления ТГФ, разбавляли ЭА и промывали солевым раствором (x2). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения (1,1 г, 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 268 (M + H)⁺

2) Синтез метил (*S*)-5-амино-6-((оксетан-2-илметил)амино)пиколината

Соединение (1,1 г), синтезированное на стадии 1), и Pd/C (110 мг) добавляли к MeOH (3,8 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 3 ч. Смесь фильтровали через слой целита для удаления металлического катализатора, а полученный фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (1,0 г, 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 238 (M + H)⁺

3) Синтез метил (*S*)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата

20 Соединение (1,0 г), синтезированное на стадии 2), и хлоруксусный ангидрид (754 мг) добавляли к ТГФ (21 мл) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали с удалением ТГФ и добавляли ЭА и насыщенный водный раствор NaHCO₃. Полученную смесь подвергали экстракции с использованием ЭА (x2). Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным 25 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения (760 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 296 (M + H)⁺



(2) Синтез промежуточного соединения 10: метил-2-(хлорметил)-1-((1-фторциклопропил)метил) -1*H*-бензо [d]имидазол-6-карбоксилат

1) Синтез 1-фторциклопропан-1-карбоксамид

5 К тионилхлориду (1,8 мл) добавляли 1-фторциклопропан-1-карбоновую кислоту (38, 4,0 г) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-фторпропан-1-карбонилхлорида в жидком виде, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В отдельной реакционной колбе смешивали 28% водный

10 раствор аммиака (10 мл) и ТГФ (2 мл). Затем медленно по каплям добавляли раствор 1-фторпропан-1-карбонилхлорида (38,4 ммоль) к смеси при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в открытой колбе в течение ночи. Полученное твердое вещество белого цвета фильтровали, промывали ледяной водой и сушили с получением целевого соединения (500 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 104

15 (M + H)⁺

2) Синтез (1-фторциклопропил)метанамина гидрохлоридной соли

Соединение (270 мг), синтезированное на стадии 1), растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 1 М раствор ТГФ ВН₃ (10,4 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 70°С в течение ночи. Медленно добавляли 10% раствор НСl (2 мл) при 0 °С. Смесь

20 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, промывали Et₂O, нейтрализовали до рН 10 10% водным раствором NaOH и экстрагировали Et₂O (x3). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. По каплям добавляли 1,5 мл 2 н. НСl в растворе Et₂O при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной

25 температуре в течение 1 ч и фильтровали с получением целевого соединения (102 мг, 31%) в виде зеленого твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХ-МС(ЭР⁺): 90 (M + H)⁺

3) Синтез метил-3-((1-фторциклопропил)метил)амино)-4-нитробензоата

Соединение (100 мг), синтезированное на стадии 2), и метил-3-фтор-4-нитробензоат (158 мг) растворяли в CH₃CN (2,5 мл) и по каплям добавляли ТЭА (0,33 мл). Смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном

давлении, отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (12 г SiO₂, 20% ЭА → 50% ЭА), в результате получали целевое соединение (119 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 269 (М + Н)⁺

4) Синтез метил-4-амино-3-(((1-фторциклопропил)метил)амино)бензоата

Соединение (100 мг), синтезированное на стадии 3), растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли Pd/C (118 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере газообразного водорода. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали целевое соединение (71 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 239 (М + Н)⁺

5) Синтез метил-2-(хлорметил)-1-((1-фторциклопропил)метил) -1*H*-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата

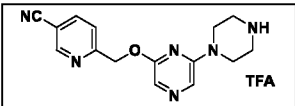
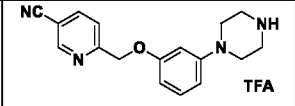
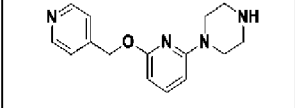
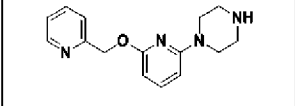
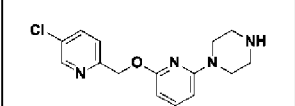
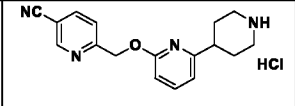
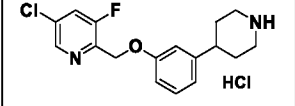
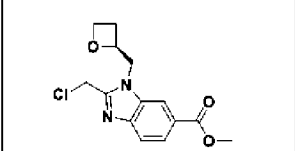
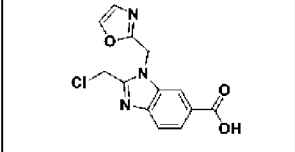
Соединение (70 мг), синтезированное на стадии 4), и 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (0,04 мл) растворяли в CH₃CN (3 мл) и добавляли р-TSA (3 мг). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (12 г SiO₂, 20% ЭА → 50% ЭА) с получением целевого соединения (89 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 297 (М + Н)⁺

Синтез промежуточных продуктов 11 - 19

Соединения, перечисленные как промежуточные соединения 11-19 в таблице 1 ниже, получали с применением способов, идентичных или аналогичных способам получения 1-6 соответствующих исходных материалов, которые доступны в продаже или могут быть получены способами, известными в данной области техники. Соединения очищали с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, которые могут включать хроматографию на силикагеле, ВЭЖХ или перекристаллизацию. Конечные соединения могут быть выделены в виде нейтральных или в виде солей присоединения кислоты или основания. Названия соединений и данные ЖХ-МС полученных промежуточных соединений приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

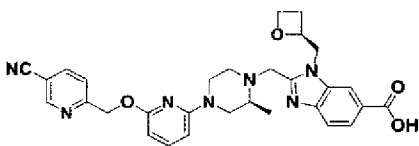
Промежуточное соединение №	Способ получения	Структура	Название соединения	Данные ЖХ-МС (ЭР ⁺)
----------------------------	------------------	-----------	---------------------	---------------------------------

11	1		6-(((6-(пиперазин-1-ил)окси)метил)никотинонитрилтрифторуксусной кислоты соль	297 (M+H) ⁺
12	1		6-(((3-(пиперазин-1-ил)фенокси)метил)никотинонитрил трифторуксусной кислоты соль	295 (M+H) ⁺
13	2		1-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин	271 (M+H) ⁺
14	2		1-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин	271 (M+H) ⁺
15	3		1-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин	305 (M+H) ⁺
16	5		6-(((6-(пиперидин-4-ил)окси)метил)никотинонитрила гидрохлоридная соль	295 (M+H) ⁺
17	5		5-хлор-3-фтор-2-(((3-(пиперидин-4-ил)фенокси)метил)пиридина гидрохлоридная соль	321 (M+H) ⁺
18	6		метил (S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат	295 (M+H) ⁺
19	6		метил-2-(хлорметил)-1-(оксазол-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат	292 (M+H) ⁺

Примеры

Синтез соединений по примерам 1-18 с использованием указанных выше промежуточных соединений подробно описан ниже. В следующих примерах получения А, В и С показаны типовые способы синтеза соединений по примерам 1-18 с использованием указанных выше промежуточных соединений. Используя примеры получения А, В и С, специалисты в данной области техники могут получить соединения по примерам 1-18 согласно настоящему изобретению.

1. Пример получения А



(1) Синтез по примеру 1: 2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

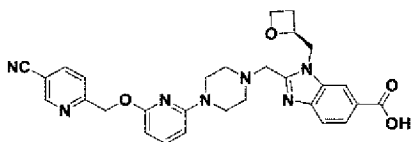
1) Синтез метил-2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси) пиридин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата

Промежуточное соединение 1 (194 мг), промежуточное соединение 18 (185 мг) и карбонат калия (350 мг) растворяли в CH_3CN (10 мл) в круглодонной колбе, а полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение одного дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли с использованием ЭА, а полученный органический слой последовательно промывали с использованием насыщенного водного раствора NaHCO_3 , насыщенного водного раствора NH_4Cl и соляного раствора в указанном порядке. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилом с получением метил-2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси) пиридин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (241 мг, 67%) в виде прозрачного сиропа. ЖХ-МС(ЭР⁺): 568 (M + H)⁺

2) Синтез конечного соединения

Соединение (241 мг), полученное на стадии 1), растворяли в CH_3CN (10 мл) в круглодонной колбе, а полученную смесь перемешивали. При перемешивании смеси по

каплям добавляли 1,0 М водный раствор TBD (0,85 мл). К смеси добавляли очищенную воду (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение одного дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь нейтрализовали до pH 7 с использованием 1 н. водного раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали 10% раствором ДХМ/МеОН, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/МеОН с получением конечного соединения (55 мг, 24%) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 2,90 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 2,72-2,61 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,0 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЭР⁺): 554 [M + H].



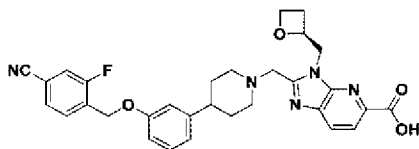
(2) Синтез по примеру 2: (*S*)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

1) Синтез метил- (*S*)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата

Промежуточное соединение 4 (233 мг), промежуточное соединение 18 (232 мг), карбонат калия (436 мг) растворяли в CH₃CN (10 мл) в круглодонной колбе и полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение одного дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь разбавляли с использованием ЭА, а полученный органический слой последовательно промывали с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃, насыщенного водного раствора NH₄Cl и солевого раствора. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Указанный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с помощью гексана/этила с получением метил (*S*)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-6-карбоксилата (390 мг, 89%) в виде прозрачного сиропа. ЖХ-МС(ЭР⁺): 554 (M + H)⁺

2) Синтез конечного соединения

Соединение (387 мг), полученное на стадии 1), растворяли в CH₃CN (10 мл) в круглодонной колбе и полученную смесь перемешивали. При перемешивании к смеси по каплям добавляли 1,0 М водный раствор TBD (1,4 мл). К смеси добавляли очищенную воду (0,6 мл) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 дня. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь нейтрализовали до pH 7 1 н. водным раствором HCl, экстрагировали 10% раствором ДХМ/МеОН, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали при пониженном давлении с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/МеОН с получением конечного соединения (225 мг, 60%) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): *d* 8,97 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,75 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,76 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,34-3,29 (m, 3H, предположительно; частично закрыто пиком воды), 2,66 (m, 1 H), 2,50-2,42 (m, 6 H, предположительно; частично закрыто пиком растворителя); ЖХ-МС(ЭР⁺): 540 (M + H)⁺



(3) Синтез по примеру 3: (S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота

1) Синтез метил- (S)-2-((4-(3-((4-циано--2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата

Промежуточное соединение 7 (1,0 экв.), промежуточное соединение 9 (1,0 экв.) и карбонат калия (3,0 экв.) растворяли в CH₃CN (0,1 М) в круглодонной колбе и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции к смеси добавляли очищенную воду. Смесь экстрагировали ЭА, а полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил- ((4-(3- ((4-циано-2-фторбензил)окси) фенил) пиперидин-1-ил) метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоксилата (91%).

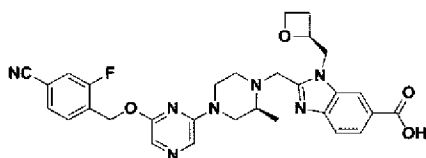
ЖХ-МС(ЭР⁺): 570 (M + H)⁺

2) Синтез конечного соединения

Соединение, полученное на стадии 1), растворяли в CH₃CN (0,1 М) в круглодонной колбе и полученную смесь перемешивали. После добавления 1,0 М водного раствора TBD смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь подкисляли до pH 6 с использованием 2 М водного раствора лимонной кислоты (7,0 мл) и разбавляли очищенной водой.

Полученный водный слой экстрагировали 5% раствором ДХМ/МеОН. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/МеОН с получением конечного соединения (55%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08-12,98 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,94-6,84 (m, 3H), 5,23-5,21 (m, 3H), 4,87 (dd, J = 14,6, 6,3 Гц, 1H), 4,74 (dd, J = 14,6, 4,2 Гц, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 15,1, 12,8 Гц, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H): 556 (M + H)⁺



(4) Синтез по примеру 4: 2-(((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота

1) Синтез метил-2-(((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси) пиразин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата

Промежуточное соединение 2 (1,0 экв.), промежуточное соединение 18 (1,0 экв.) и карбонат калия (5,0 экв.) растворяли в CH₃CN (0,1 М) в круглодонной колбе и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Было установлено, что промежуточное соединение 2 оставалось непрореагировавшим, поскольку реакция не была завершена. Поэтому к смеси добавляли 0,5 экв. промежуточного соединения 18 и смесь нагревали до 60 °С. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли очищенную воду. Смесь подвергали экстракции с использованием ЭА, а полученный органический слой промывали солевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/этилом с получением метил-2-(((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*] имидазол-6-карбоксилата (70%) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС (ЭР⁺): 586 (М + Н)⁺

2) Синтез конечного соединения

Соединение, полученное на стадии 1), помещали в круглодонную колбу и перемешивали в CH₃CN (0,1 М). После добавления 1,0 М водного раствора TBD смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После подтверждения с использованием ТСХ завершения реакции смесь подкисляли до pH 6 с использованием 2 М водного раствора лимонной кислоты (7,0 мл) и разбавляли очищенной водой. Смесь экстрагировали 5% раствором ДХМ/МеОН. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/МеОН с получением конечного соединения. Чистота соединения было недостаточной для ЖХСД. Поэтому дальнейшее разделение проводили с использованием PTLC (7% ДХМ/МеОН) с получением конечного соединения (26%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,83 (brs, 1H), 8,28 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J*= 9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*= 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,76 (d, *J*= 4,4 Гц, 2H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,36 (d, *J*= 14,0 Гц, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 3,88 (d, *J*= 10,8 Гц, 1H), 3,80 (d, *J*= 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, *J*= 14,0 Гц, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,94 (d, *J*= 12,8, 8,6 Гц, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=6,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЭР⁺): 572 (М + Н)⁺

(5) Синтез по примерам 5-10

Используя способы, идентичные или аналогичные способам получения соединений по примерам 1,2,3 и 4, соединения по примерам 5-10 в таблице 2 ниже получали из соответствующих исходных материалов, которые доступны или могут быть получены способами, известными в данной области техники. Соединения очищали с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, которые могут включать хроматографию на силикагеле, ВЭЖХ или перекристаллизацию. Конечные соединения могут быть выделены в виде нейтральных или в виде солей присоединения кислоты или основания. Названия, данные ЯМР и данные ЖХ-МС соединений согласно примерам 5-10 приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

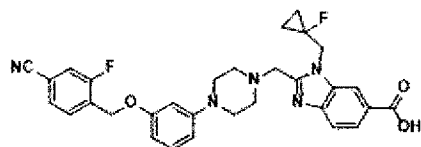
П	Про	Пр	Название	Данные ЯМР	Дан
---	-----	----	----------	------------	-----

при- ме- р №	ме- ж- у- ч- но- е со- е- дин- е- ние №	ом- е- ж- у- ч- но- е со- е- дин- е- ние №	соединения		ные ЖХ- МС (ЭР +)
5	4	9	(S)-2-((4-(6-((5- цианопиридин-2- ил)метокси)пирид ин-2- ил)пиперазин-1- ил)метил)-3- (оксетан-2- илметил)-3 <i>H</i> - имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,35-3,33 (brs, 4H, предположительно; частично перекрыто пиком воды), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 3H; предположительно частично перекрыто пиком растворителя).	541 (M+ H) ⁺
6	1	9	2-(((S)-4-(6-((5- цианопиридин-2- ил)метокси)пирид ин-2-ил)-2- метилпиперазин- 1-ил)метил)-3-((S)- -оксетан-2- ил)метил)-3 <i>H</i> - имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆): δ 8,97 (с, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H).	555 (M+ H) ⁺

7	13	19	1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пирidin-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 12,89 (brs, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 4H).	526 (M+H) ⁺
8	8	18	(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пирidin-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,55-5,47 (m, 2H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 4H).	567 (M+H) ⁺
9	16	18	(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пирidin-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,89 (s, 1H) 8,33 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,30-5,28 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H).	539 (M+H) ⁺

10	17	18	(S)-2-((4-(3-((5-хлор-3-фторпирidin-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,9 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 5,21-5,19 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 2,87 (t, 7,6 Гц, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,28-2,12-2,12 (m, 2H), 1,76-1,76 (m, 4H).	566 (M ⁺ H) ⁺
----	----	----	---	--	-------------------------------------

2. Пример получения В



(1) Синтез по примеру 11: 2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты

1) Синтез метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилата

Промежуточное соединение 3 (0,3 ммоль), промежуточное соединение 10 (89 мг) и карбонат калия (124 мг, 0,9 ммоль) растворяли в CH₃CN (3,0 мл) в круглодонной колбе, а полученную смесь перемешивали при 80 °С или в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита с получением фильтрата.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этила, в результате чего получали метил-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоксилат (93 мг, 57%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС(ЭР⁺): 572 (M + H)⁺

2) Синтез конечного соединения

Соединение (60 мг), полученное на стадии 1, растворяли в 1,4-диоксане/воде (4 : 1, 2,5 мл). После того, как по каплям добавляли 1 н. водный раствор NaOH (0,2 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь нейтрализовали 1 н. водным раствором HCl. Затем смесь подвергали экстракции 5% раствором ДХМ/MeOH. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/МеОН (12 г SiO₂, 5% метанола в ДХМ → 10% метанола в ДХМ) с получением конечного соединения (25 мг, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 6,47-6,45 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 (d, J = 22,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,60 (s, 4H), 1,07-1,02 (m, 4H); ЖХ-МС(ES⁺): 556 (M + H)⁺

(2) Синтез по примерам 12-17

Используя способы, идентичные или аналогичные способу получения соединения по примеру 11, соединения по примерам 12-17 в таблице 3 ниже получали из соответствующих исходных материалов, которые доступны в продаже или могут быть получены способами, известными в данной области техники. Соединения очищали с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, которые могут включать хроматографию на силикагеле, ВЭЖХ или перекристаллизацию. Конечные соединения могут быть выделены в виде нейтральных или в виде солей присоединения кислоты или основания. Названия, данные ЯМР и данные ЖХ-МС соединений по примерам 12-17 приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

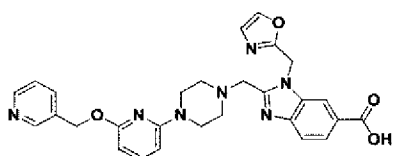
При мер №	Про меж уто чно е сое дин ени е А №	Про меж уто чно е сое дин ени е В №	Название соединения	Данные ЯМР	Дан ные ЖХ- МС (ЭР ⁺)
12	11	18	(S)-2-((4-(6- ((5- цианопириди н-2- ил)метокси)п иразин-2- ил)пиперазин- 1-ил)метил)- 1-(оксетан-2-	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,24-5,22 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,48 (s, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 1H).	541 (M+ H) ⁺

			илметил)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имида зол-6- карбоновая кислота		
13	12	9	(<i>S</i>)-2-((4-(3- ((5- цианопириди н-2- ил)метокси)ф енил)пипераз ин-1- ил)метил)-3- (оксетан-2 - ил-метил)-3 <i>H</i> - имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 9,04 (brs, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,78 (brs, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,94 (q, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,65-2,60 (m, 5H), 2,51-2,45 (m, 1H).	540 (M+ H) ⁺
14	12	18	(<i>S</i>)-2-((4-(3- ((5- цианопириди н-2- ил)метокси)ф енил)пипераз ин-1- ил)метил)-1- (оксетан-2 - илметил)-1 <i>H</i> - бензо[<i>d</i>]имида зол-6- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 12,83 (бс, 1H), 9,04 (дд, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,36 (дд, <i>J</i> = 6,0, 1,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, <i>J</i> = 18,0, 8,0 Гц, 2H), 7,11 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,58-6,54 (м, 2H), 6,43 (дд, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,12-5,07 (м, 1H), 4,79 (дд, <i>J</i> = 15,2, 7,4 Гц, 1H), 4,65 (дд, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,00 (д, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 3,81 (д, <i>J</i> = 13,5, 1H), 3,13-3,12 (м, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 4H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,47-2,41 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 4H).	539 (M+ H) ⁺

15	14	19	1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,60 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 4H), 2,59 (s, 4H).	526 (M+H) ⁺
16	6	18	(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 2H), 5,11 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,4 Гц, 1H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 15,4, 7,4 Гц, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,0, 2,6 Гц, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 3,41 (t, <i>J</i> = 4,6 Гц, 4H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 1H).	567 (M+H) ⁺
17	15	18	(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 12,78 (brs, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,4 Гц, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,5 Гц, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,0-4,35 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H).	549 (M+H) ⁺

		1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-карбоновая кислота	1H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 4H).	
--	--	--	---	--

3. Пример получения С



5 (1) Синтез по примеру 18: 1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил) метил) -1*H*-бензо [*d*]имидазол-6-карбоновая кислота

1) Синтез метил-1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил) -1*H*-бензо [*d*]имидазол-6-карбоксилата

10 Промежуточное соединение 5 (130 мг), промежуточное соединение 19 (147 мг) и карбонат калия (332 мг) растворяли в CH₃CN (1,5 мл) в круглодонной колбе, а полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После добавления очищенной воды смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали очищенной водой: CH₃CN (2:1) и сушили с получением метил-1-(оксазол-2-илметил)-2- ((4- (6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил)-1*H* -бензо[*d*] имидазол-6-карбоксилата (52 мг, 20%). ЖХ-МС(ЭР⁺): 540 (M⁺ H)⁺

15

2) Синтез конечного соединения

Соединение (45 мг), полученное на стадии 1, растворяли в 1,2-дихлорэтано (3,0 мл). После добавления Me₃SnOH (49 мг) смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 дней. Смесь концентрировали и подвергали экстракции с использованием ЭА. Полученный органический слой промывали водным раствором соляной кислоты, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с ДХМ/MeOH/АсОН с получением конечного соединения (8 мг, 18%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): *d* 8,60 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4

20

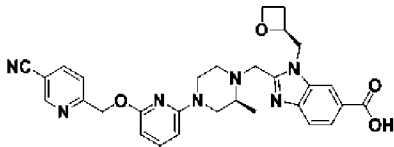
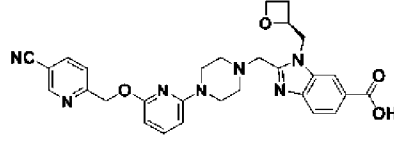
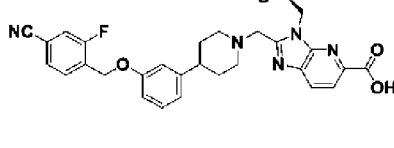
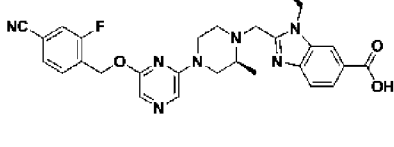
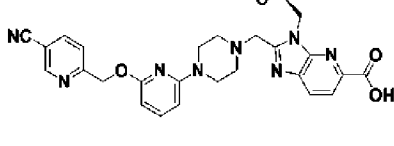
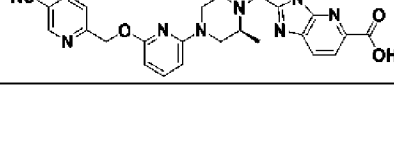
25

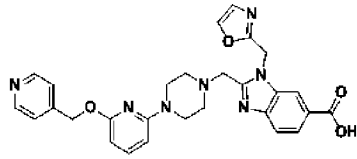
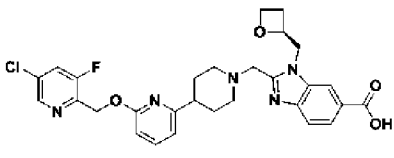
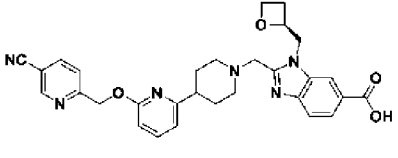
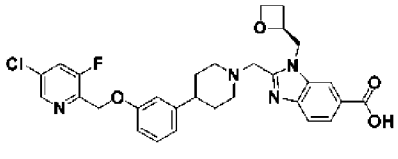
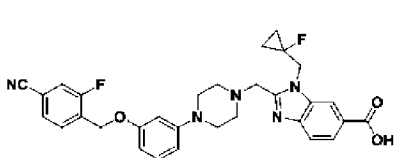
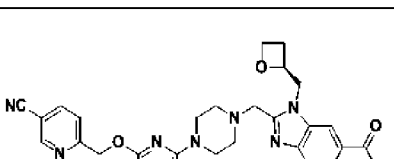
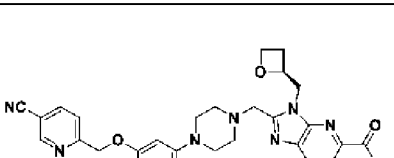
Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,55 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H); ЖХ-МС(ЭР⁺): 526 (M + H)⁺

Химические структуры и названия соединений по примерам 1-18, полученных с использованием примеров получения А, В и С, приведены ниже в таблице 4.

5

Таблица 4

Примеры	Структура	Названия соединения
1		2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
2		(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
3		(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-ил-метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
4		2-((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
5		(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновая кислота
6		2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-((S) -

		оксетан-2-ил)метил)-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота
7		1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1 <i>H</i> -бензо [d]имидазол-6- карбоновая кислота
8		(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
9		(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
10		(<i>S</i>)-2-((4-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
11		2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1 <i>H</i> -бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
12		(<i>S</i>)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1 <i>H</i> - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
13		(<i>S</i>)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-карбоновая кислота

14		(S)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
15		1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-ил)метокси) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота
16		(S)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
17		(S)-2-((4-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H - бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
18		1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-ил)метокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновая кислота

Экспериментальные примеры

1. Экспериментальный пример 1: анализ на цАМФ

Тест с анализом на цАМФ проводили в соответствии с методом,

- 5 оптимизированным на основании протокола, предоставленного производителем набора для анализа на цАМФ (CISBIO). Клетки CHO-K1 рецептора GLP-1 распределяли в 96-луночные планшеты для определения цАМФ (малый объем, белый) в количестве 6×10^3 клеток/лунку/5 мл. В качестве контрольного вещества обрабатывали по 5 мл эксендина-4 в концентрации 0, 1, 10, 100, 1000 и 10000 пМ в каждой из лунок одного из планшетов.
- 10 Обработывали по 5 мл соединений в соответствии с примерами 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 13, 14, 16 и 17 в концентрации 0, 1, 10, 100, 1000, 10000 нМ в каждой из лунок других планшетов, соответственно. Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 7 минут. Реагент на основе конъюгата цАМФ-d₂ получали путем смешивания конъюгата цАМФ с элюирующим буфером в соотношении 1 : 4. Конъюгат на основе антитела к цАМФ с
- 15 криплатом получали путем смешивания конъюгата цГМФ с элюирующим буфером в

соотношении 1 : 4. Затем в каждую из лунок добавляли по 5 мл конъюгата цАМФ-d₂. Затем в каждую из лунок добавляли по 5 мл конъюгата антитела к цАМФ с криптоатом. После инкубации клеток при комнатной температуре в течение 1 часа определяли сигналы HTRF на длинах волн 665 нм и 620 нм для культуры с использованием прибора FlexStation 3 (Molecular Devices). Соотношение 665/620 рассчитывали по измеренным значениям на длине волны 665 нм и 620 нм относительно эксендина-4 и соединений согласно примерам, соответственно. При преобразовании соотношения относительно эксендина-4 в 100% значения E_{max} для соединений согласно приведенным примерам рассчитывали как соотношение при гормональной стимуляции цАМФ для соединений. Результаты приведены ниже в таблице 5. В таблице знак «++» означает, что EC₅₀ составляет менее 50 нм, а «+», что EC₅₀ составляет 50~100 нм.

[Таблица 5]

Пример №	EC ₅₀ (нМ)	E _{max} (%)
1	++	103,79
2	++	107,81
3	++	108,19
4	++	108,76
5	+	110,68
10	+	96,41
11	++	96,45
13	++	128,05
14	++	91,37
16	++	101,90
17	++	100,52

2. Экспериментальный пример 2: Анализ толерантности к глюкозе путем при внутривенном введении

(1) Приготовление образца

Перед проведением теста на толерантность к глюкозе (ivGTT) при внутривенном введении обезьяны, которые будут принимать участие в тесте, не получали пищи в течение 16 часов. После голодания уровень сахара в крови определяли в день теста, при этом обезьяны были сгруппированы, чтобы свести к минимуму отклонение уровней сахара в крови. Каждую из обезьян закрепляли на корректирующем кресле и анестезировали. Трубчатый катетер вводили в подкожную вену обезьяны непосредственно перед введением глюкозы (0 минут), а исследуемое вещество (1 мг/мл/кг) вводили

внутривенно. После введения лекарственного средства глюкозу (0,25 г/кг, 50% раствор декстрозы 0,5 мл/кг) вводили внутривенно через трубчатый катетер, вставленный в вену. Кровь отбирали из бедренной вены непосредственно перед введением глюкозы (0 минут) и через 15, 30, 40, 50, 60 и 120 минут после введения глюкозы, а затем плазму отделяли центрифугированием в течение 30 минут после сбора крови. Выделенные образцы плазмы хранили в замороженном состоянии перед анализом на инсулин.

(2) Метод анализа инсулина

Замороженные образцы плазмы медленно размораживали на льду. Испытание методом ИФА проводили в соответствии с протоколом, представленным с набором для ИФА инсулина обезьяны (LSBio, каталожный номер LS-F10306). Концентрацию инсулина рассчитывали по калибровочной кривой с учетом поглощения стандартного образца инсулина и сравнения с поглощением каждого анализируемого образца. Результаты анализа в отношении соединений, показанных в некоторых из примерах, приведены ниже в таблице 6. В таблице знак «++» означает, что максимальная концентрация инсулина превышает 250 МЕ/мл, а «+», что максимальная концентрация инсулина составляет 200~250 МЕ/мл.

Таблица 6

Пример №	ivGTT обезьян (в/в) инсулин _{max} (МЕ/мл)
1	++
3	++
4	++
6	++
13	+
14	+
17	+

Результаты анализа толерантности к глюкозе при внутривенном введении показывают, что соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали эффективность секреции инсулина.

3. Экспериментальный пример 3: Анализ внутривенной толерантности к глюкозе при пероральном применении

(1) Подготовка к эксперименту

Перед проведением ivGTT обезьяны, которые будут принимать участие в тесте, не

получали пищи в течение 16 часов. После периода голодания в день проведения теста определяли уровень сахара в крови, а затем группировали обезьян, чтобы свести к минимуму отклонение уровней сахара в крови. За 60 минут до введения глюкозы (-60 минут) каждую из обезьян фиксировали на корректирующем кресле, а исследуемое

5 вещество (50 мг/5 мл/кг) применяли перорально с использованием катетера для перорального применения. Обезьяну, закрепленную на корректирующем кресле, анестезировали, а глюкозу (0,25 г/кг, 50% раствор декстрозы 0,5 мл/кг) вводили внутривенно через трубчатый катетер, вставленный в вену. Кровь отбирали из бедренной

10 вены непосредственно перед введением глюкозы (0 минут) и через 15, 30, 40, 50, 60 и 120 минут после введения глюкозы, а плазму отделяли центрифугированием в течение 30 минут после сбора крови. Выделенные образцы плазмы хранили в замороженном состоянии перед анализом на инсулин.

(2) Метод анализа инсулина

Замороженные образцы плазмы медленно размораживали на льду. Испытание

15 методом ИФА проводили в соответствии с протоколом, представленным с набором для ИФА инсулина обезьяны (LSBio, каталожный номер LS-F10306). Концентрацию инсулина рассчитывали по калибровочной кривой с учетом поглощения стандартного образца инсулина и сравнения с поглощением каждого анализируемого образца. Результаты анализа в отношении соединений, показанных в некоторых из примерах, приведены ниже

20 в таблице 7. В таблице знак «++» означает, что максимальная концентрация инсулина превышает 100 МЕ/мл, а «+», что максимальная концентрация инсулина составляет 50~100 МЕ/мл.

[Таблица 7]

Пример №	ivGTT обезьян (п/о) инсулин _{max} (МЕ/мл)
1	+
2	++
3	++
4	++
6	+
11	++

25 Соединения согласно настоящему изобретению также продемонстрировали высокую эффективность секреции инсулина при пероральном применении.

4. Экспериментальный пример 4: анализ hERG

Ингибирование активности калиевого канала hERG (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека) соединениями оценивали с помощью автоматической системы цельноклеточной фиксации потенциала (QPatch 48 HT, Sophion Bioscience), которая позволяет напрямую определять поток ионов через калиевый канал в клетках.

Использовали клеточную линию CHO-K1, стабильно экспрессирующую кДНК hERG человека (Kv11.1, KCNH2). В состав внутриклеточного раствора (мМ), используемого в ходе анализа, входит: 70 KF, 60 KCl, 15 NaCl, 5 HEPES, 5 EGTA, 5 MgATP, pH 7,3 при использовании KOH. В состав внеклеточного раствора (мМ), используемого для анализа, входит: 137 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 10 HEPES, 10 глюкозы, pH 7,35 при использовании NaOH.

Клеточную линию CHO-K1, экспрессирующую hERG, обрабатывали каждым соединением в пяти концентрациях (1, 3, 10, 30 и 100 μM) и инкубировали при каждой исследуемой концентрации в течение 5 минут в двух повторностях. Все эксперименты проводили при комнатной температуре. Изменение амплитуды тока через канал hERG регистрировали каждые 8 секунд.

Исходный раствор для каждого соединения готовили в ДМСО в 300-кратной концентрации для итогового определения и хранили при температуре -20 °C до дня определения. В день эксперимента исходный раствор разбавляли во внеклеточном растворе для приготовления раствора для итоговой обработки. Для обеспечения действительности результатов тест-системы в каждом тесте использовали положительное контрольное вещество E-4031 (от 0,003 до 0,3 μM). Конечная концентрация 0,33% ДМСО поддерживалась для каждой концентрации анализируемых соединений и контрольных образцов.

Изменение тока hERG до и после обработки исследуемым веществом регистрировали с использованием автоматической цельноклеточной системы фиксации потенциала, а процент ингибирования hERG (%) рассчитывали в сравнении с контрольной группой.

IC₅₀ (концентрация соединения, при которой наблюдается 50% ингибирование канала) рассчитывали с использованием GraphPad Prism на основании среднего процентного значения ингибирования hERG (%) с учетом концентраций каждого вещества. В ходе расчета использовали кривую зависимости «доза-эффект» ингибитора, проанализированную с использованием программы аппроксимации кривой с учетом 4-параметрического логистического уравнения «доза-эффект». Таким образом, прогнозировали потенциальный риск удлинения интервала QT в зависимости от дозы каждого исследуемого вещества. Результаты анализа в отношении соединений по

некоторым из примерам показаны в таблице 8 ниже. Соединение по примеру 4А-01, описанное в WO2018109607 Pfizer, использовали в качестве контрольного вещества.

[Таблица 8]

Пример №	IC ₅₀ (μM)
Контрольное вещество	4,3
1	> 100
2	> 100
3	34,6
4	55,8
6	> 100
11	18,5
13	> 100
14	> 100
16	> 100
17	> 100

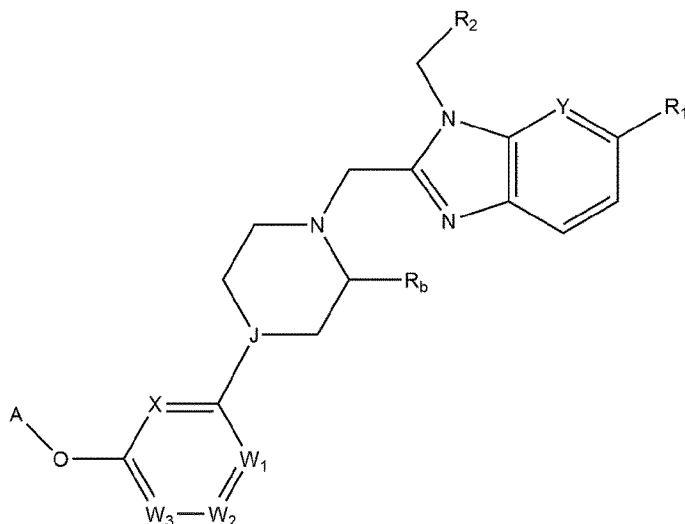
- 5 Результаты эксперимента, согласно которому процент ингибирования hERG соединений согласно настоящему изобретению ниже, чем у контрольного вещества, показывают, что безопасность соединений согласно настоящему изобретению повышается.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

【Пункт 1】

Соединение, представленное следующей химической формулой 1, оптический
изомер указанного соединения или фармацевтически приемлемая соль указанного
5 соединения или оптический изомер:

[Химическая формула 1]



где:

R_1 представляет собой $-C(=O)R_a$, где R_a выбран из $-OH$ или $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$;

Y представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

R_2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного $C_6 - C_{12}$
арила, замещенного или незамещенного $C_5 - C_{12}$ гетероарила, замещенного или
незамещенного $C_3 - C_8$ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного $C_1 - C_4$
алкила и замещенного или незамещенного $C_3 - C_8$ циклоалкила, где замещенный арил,
15 гетероарил, гетероциклоалкил, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно
замещение на $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, галоген или $-CN$;

R_b представляет собой водород или $-(C_1-C_4 \text{ алкил})$;

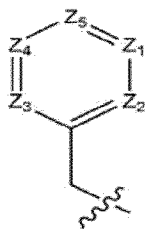
J представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

X представляет собой $-CR_c-$ или $-N-$, где R_c выбран из группы, состоящей из $-H$,
20 галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

W_1 представляет собой $-CR_d-$, где R_d выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена,
 $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

W_2 представляет собой $-CR_e-$ или $-N-$, где R_e выбран из группы, состоящей из $-H$,
галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

W_3 представляет собой $-CR_f-$, где R_f выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена,
25 $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила; и



А представляет собой ,

где:

Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, где R_g выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

5 Z_2 представляет собой $-CR_h-$ или $-N-$, где R_h выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

Z_3 представляет собой $-CR_i-$ или $-N-$, где R_i выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

10 Z_4 представляет собой $-CR_j-$ или $-N-$, где R_j выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

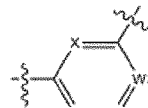
Z_5 представляет собой $-CR_k-$ или $-N-$, где R_k выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила; и

$Z_1 - Z_5$ удовлетворяют одному из следующих условий i) и ii):

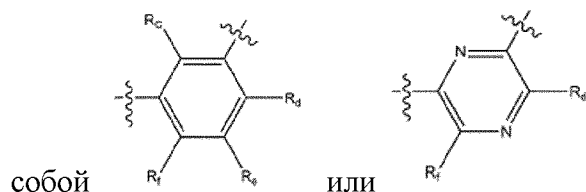
i) по меньшей мере один из $Z_1 - Z_5$ представляет собой $-N-$; и

15 ii) Z_1 представляет собой $-CR_g-$, Z_2 представляет собой $-CR_h-$, Z_3 представляет собой $-CR_i-$, Z_4 представляет собой $-CR_j-$, а Z_5 представляет собой $-CR_k-$, и

при этом, когда $Z_1 - Z_5$ удовлетворяет условию ii),

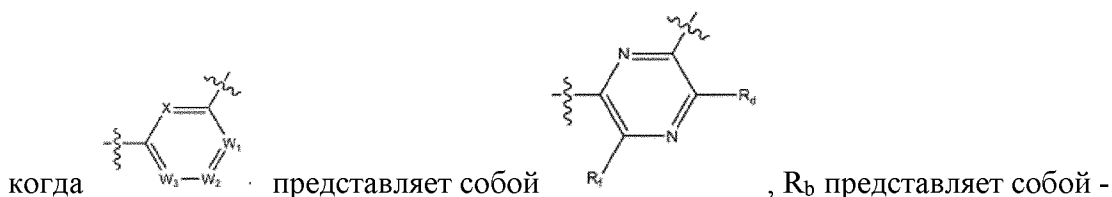


представляет

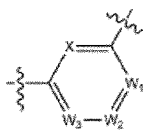
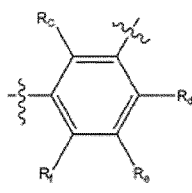


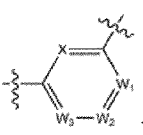
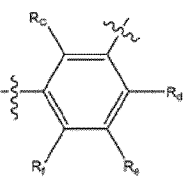
20 【Пункт 2】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что:



(C₁-C₄ алкил);

когда  представляет собой,  и J представляет собой -
CH-, Y представляет собой -N-; и

когда  представляет собой  и J представляет собой -N-,

5 R₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₃ - C₈ циклоалкил.

【Пункт 3】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что только один из Z₁ - Z₅ представляет собой -N-.

10

【Пункт 4】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 3, отличающееся тем, что J представляет собой -N-; X представляет собой -N-; и W₂ представляет собой -CR_e-.

15

【Пункт 5】

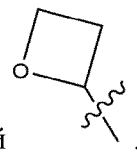
Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R₂ представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного оксациклобутана, содержащего хиральный центральный углерод, замещенного или незамещенного имидазола, замещенного или незамещенного C₁-C₄ алкила и замещенного или незамещенного C₃-C₅ циклоалкила, где замещенный оксазол, оксациклобутан, имидазол, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.

25

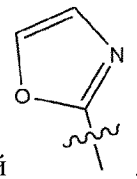
【Пункт 6】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 5,

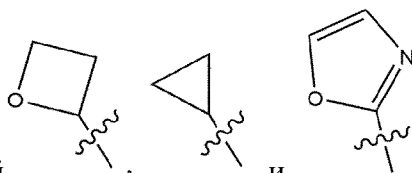
отличающееся тем, что R₂ представляет собой замещенный или незамещенный



замещенный или незамещенный, или замещенный или незамещенный



где замещенный и включают по меньшей мере одно замещение на -OH, -(C₁-C₄ алкил), галоген или -CN.



5

【Пункт 7】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где Y представляет собой -CH-.

10 【Пункт 8】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что соединение, представленное химической формулой 1, представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 15 1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-4-илметокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- 1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-2-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- (S)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H -бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- 20 (S)-2-((4-(6-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H -бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- (S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H -бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- 1-(оксазол-2-илметил)-2-((4-(6-(пиридин-3-илметокси)пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1H-бензо [d]имидазол-6-карбоновой кислоты;
- 25 (S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H -бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

5 (S)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты;

10 (S)-2-((4-(3-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(6-((5-хлорпиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

15 2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты;

20 2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты; и

2-((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты.

【Пункт 9】

25 Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где соединение, представленное химической формулой 1, представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(S)-2-((4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

30 2-(((S)-4-(6-((5-цианопиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты;

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-карбоновой кислоты;

35 2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты; и

2-((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пирозин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)- 1*H* -бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты.

【Пункт 10】

5 Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где соединение с химической формулой 1 представляет собой (S)-2- ((4- (6- ((5-цианопиридин-2-ил)метокси) пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) метил) -1-(оксетан-2-илметил)-1*H* -бензо[*d*] имидазол-6-карбоновую кислоту или 2-(((S)-4- (6- ((5-цианопиридин-2-ил)метокси) пиридин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил) метил)-1-(((S) -
10 оксетан-2-ил)метил)-1*H* -бензо[*d*] имидазол-6-карбоновую кислоту.

【Пункт 11】

Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 9, отличающееся тем, что соединение, представленное химической формулой 1,
15 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(S)-2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты;

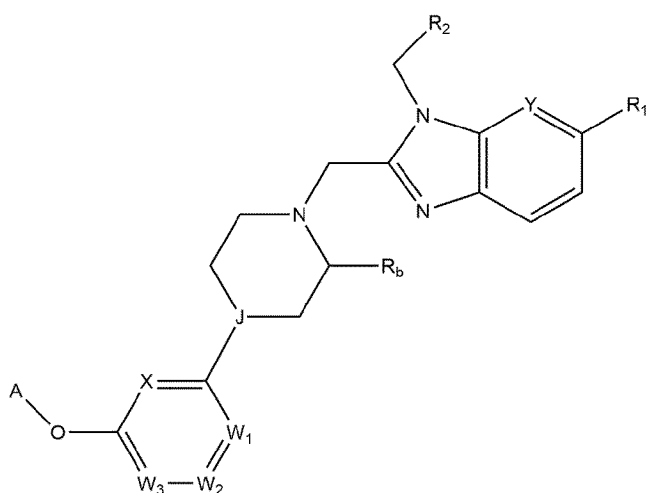
2-((4-(3-((4-циано-2-фторбензил)окси)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклопропил)метил) -1*H*-бензо [*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты; и

20 2-((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пирозин-2-ил) -2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1*H* -бензо[*d*]имидазол-6-карбоновой кислоты.

【Пункт 12】

Соединение, представленное следующей химической формулой 1, оптический
25 изомер указанного соединения или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или оптический изомер:

[Химическая формула 1]



где:

R_1 представляет собой $-C(=O)R_a$, где R_a выбран из $-OH$ или $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$;

Y представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

5 R_2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного $C_6 - C_{12}$ арила, замещенного или незамещенного $C_5 - C_{12}$ гетероарила, замещенного или незамещенного $C_3 - C_8$ гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного $C_1 - C_4$ алкила и замещенного или незамещенного $C_3 - C_8$ циклоалкила, где замещенный арил, гетероарил, гетероциклоалкил, алкил и циклоалкил включают по меньшей мере одно
10 замещение на $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, галоген или $-CN$;

R_b представляет собой водород или $-(C_1-C_4 \text{ алкил})$;

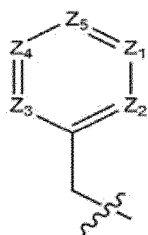
J представляет собой $-CH-$ или $-N-$;

X представляет собой $-CR_c-$ или $-N-$, где R_c выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

15 W_1 представляет собой $-CR_d-$, где R_d выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

W_2 представляет собой $-CR_e-$ или $-N-$, где R_e выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила;

20 W_3 представляет собой $-CR_f-$, где R_f выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-NH_2$, $-NO_2$ и $-C_1-C_4$ галогеналкила; и



A представляет собой _____ ,

где:

Z_1 представляет собой $-CR_g-$ или $-N-$, где R_g выбран из группы, состоящей из $-H$,

галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

Z₂ представляет собой -CR_h- или -N-, где R_h выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

5 Z₃ представляет собой -CR_i- или -N-, где R_i выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

Z₄ представляет собой -CR_j- или -N-, где R_j выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила;

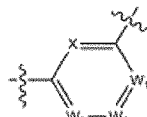
Z₅ представляет собой -CR_k- или -N-, где R_k выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -CN, -OH, -O-(C₁-C₄ алкила), -NH₂, -NO₂ и -C₁-C₄ галогеналкила; и

10 Z₁ - Z₅ удовлетворяют одному из следующих условий i) и ii):

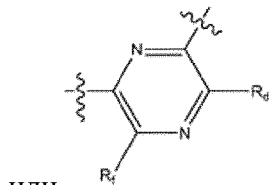
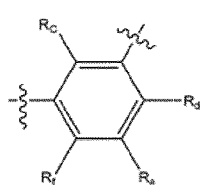
i) по меньшей мере один из Z₁ - Z₅ представляет собой -N-; и

ii) Z₁ представляет собой -CR_g-, Z₂ представляет собой -CR_h-, Z₃ представляет собой -CR_i-, Z₄ представляет собой -CR_j-, и Z₅ представляет собой -CR_k-,

где, когда Z₁ - Z₅ удовлетворяют условию ii),



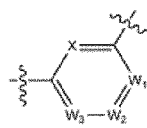
представляет собой



или

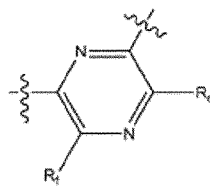
, и

где:



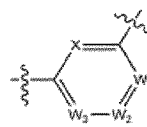
когда

представляет собой



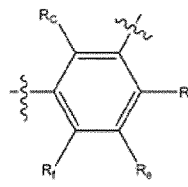
, R_b представляет собой -

(C₁-C₄ алкил);



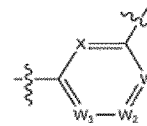
когда

представляет собой,



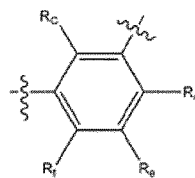
и J представляет собой -

20 CH-, Y представляет собой -N-; и



когда

представляет собой



и J представляет собой -

N-, R₂ представляет собой замещенный или незамещенный C₃ - C₈ циклоалкил.

【Пункт 13】

5 Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-12.

【Пункт 14】

10 Фармацевтическая композиция по п. 13, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

【Пункт 15】

15 Соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12 для применения для лечения и/или предотвращения метаболических заболеваний.

【Пункт 16】

20 Способ лечения метаболического заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, оптического изомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-12.

【Пункт 17】

25 Применение соединения, оптического изомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-12 для лечения и/или предотвращения метаболических заболеваний.

【Пункт 18】

30 Применение соединения, оптического изомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-12 для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения метаболических заболеваний.

【Пункт 19】

Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения метаболических заболеваний, содержащая соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-12.

【Пункт 20】

Агонист GLP-1R, содержащий соединение, оптический изомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-12.

5