

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290715 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.05.10

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

(22) Дата подачи заявки  
2020.09.30

(54) ИНГИБИТОР ДИАЦИЛГЛИЦЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2

(31) 62/911,094; 63/074,123

(32) 2019.10.04; 2020.09.03

(33) US

(86) PCT/IB2020/059145

(87) WO 2021/064590 2021.04.08

(71) Заявитель:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

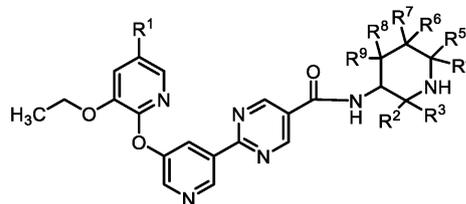
(72) Изобретатель:

Эдмондс Дэвид Джеймс, Филипски  
Кевин Джеймс, Фугатсуги Кентаро,  
Гарси Мишель Рене, Ли Джек Чан  
Хун, Смальц Дэниель Джонатан (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I)



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> такие, как определено в данном документе, их применение в качестве ингибиторов диацилглицеринацилтрансферазы 2 (DGAT2), фармацевтические композиции, содержащие такие ингибиторы, и применение таких ингибиторов для лечения, например, NASH.

A1

202290715

202290715

A1

PCT/IB2020/059145

МПК:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

## ИНГИБИТОР ДИАЦИЛГЛИЦЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 2

### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению этих соединений для ингибирования активности диацилглицеринацилтрансферазы 2 (DGAT2).

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT) катализируют конечную стадию в синтезе триацилглицеридов (TAG), в частности этерификацию жирной кислоты диацилглицерином, приводящую к образованию TAG. У млекопитающих были охарактеризованы два фермента DGAT (DGAT1 и DGAT2). Несмотря на то, что эти ферменты катализируют одну и ту же ферментативную реакцию, их соответствующие аминокислотные последовательности не являются родственными, и они относятся к различным семействам генов. DGAT2 в высокой степени экспрессируется в печени и жировой ткани и в отличие от DGAT1 проявляет превосходную субстратную специфичность к диацилглицериду (DAG). Делеция гена DGAT2 у грызунов приводит к дефектному внутриутробному росту, тяжелой липемии, нарушению барьерной функции кожи и ранней послеродовой смерти. Ясно, что супрессия DGAT2 приводит к понижающей регуляции экспрессии множества генов, кодирующих белки, вовлеченные в липогенез, включая связывающие стероидный регуляторный элемент белки 1с (SREBP1c) и стеароил-СoА-десатуразу 1 (SCD1). Параллельно индуцируются окислительные пути, о чем свидетельствует повышенная экспрессия генов, таких как карнитинпальмитоилтрансфераза 1 (CPT1). Окончательный результат этих изменений заключается в снижении уровней печеночного DAG и TAG липида, что, в свою очередь, приводит к улучшению восприимчивости к инсулину в печени. Кроме того, ингибирование DGAT2 подавляет печеночную секрецию VLDL TAG (богатых триацилглицеридами липопротеинов очень низкой плотности) и снижает уровни циркулирующего в крови холестерина. Наконец, уровни аполипопротеина В (АПОВ) в плазме крови снижаются, возможно вследствие уменьшения поступления TAG для липидизации вновь синтезированного белка АПОВ (Liu, 2008; Yu, 2005). Благотворное

влияние ингибирования DGAT2 на гликемический контроль и профиль холестерина в плазме крови свидетельствует о том, что эта мишень может быть ценной в лечении метаболического заболевания (Choi, C. S. *et.al.* 2007. *J Biol Chem* **282**: 22678-22688).

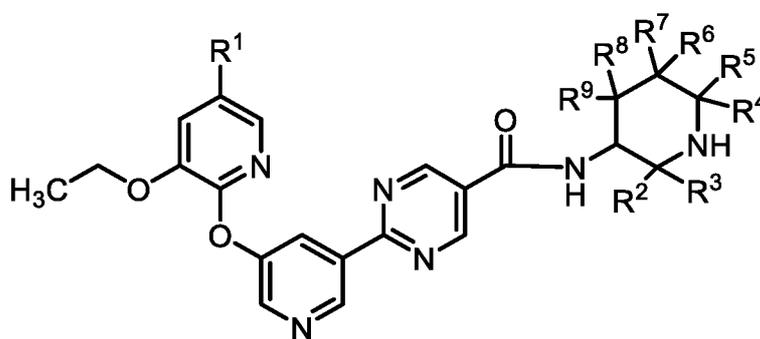
Кроме того, наблюдение, что подавление активности DGAT2 приводит к снижению накопления печеночных липидов, позволяет предположить, что ингибиторы этого фермента могут быть полезны в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), широко распространенного заболевания печени, характеризующегося отложением избыточного жира в печени.

В последние годы о нескольких имеющих небольшую молекулу ингибиторах DGAT2 сообщалось в литературе и патентных заявках (WO2013150416, WO2013137628, US20150259323, WO2015077299, WO2016036633, WO2016036638, WO2016036636). Недавно в принадлежащей этому же заявителю заявке PCT PCT/IB2017/054862, опубликованной как WO2018/033832 22 февраля 2018 года, были раскрыты имеющие небольшую молекулу ингибиторы DGAT2.

Тем не менее, остается потребность в фармацевтических агентах, которые обладают активностью ингибирования DGAT2 и полезны в лечении, предупреждении или ослаблении проявлений заболеваний, описанных в данном документе. Более того, остается потребность в ингибиторах DGAT2, имеющих улучшенные фармакокинетические свойства, такие как растворимость, клиренс и период полувыведения. Более длительный период полувыведения у людей может быть обусловлен более низким клиренсом и/или увеличением объема распределения.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к соединениям формулы (I):



(I)

где

R<sup>1</sup> представляет собой H или фтор;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, каждый независимо, выбраны из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>)фторалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкокси; и

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>, каждый независимо, выбраны из H, фтора, гидроксила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)фторалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)фторалкокси и -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкокси; и

где 0, 1 или 2 из R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> является(ются) иным(и), чем H; или их фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и печеночноклеточной карциномой, включающим введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, периферического сосудистого заболевания, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов и модификации сердечно-сосудистого риска, включающим введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической невропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, расстройств кожи и

соединительной ткани, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гиперполипротеинемии В и лейциноза, включающим введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Изобретение также относится к способам лечения печеночноклеточной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы в области головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокортикальной карциномы, папиллярноклеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря или аденокарциномы легкого, включающим введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения по меньшей мере на один или два балла степени тяжести по шкале активности неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (NAS) по сравнению с исходным значением, включающему стадию измерения исходного значения NAS у человека, введение указанному человеку эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и измерение NAS у указанного человека.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинированной композиции, которая включает в себя терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой противодиабетический агент, агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени, агент, снижающий уровень

холестерина или липидов или агент для лечения сердечной недостаточности, и фармацевтический носитель, наполнитель или разбавитель.

Следует понимать, что как вышеизложенное общее описание, так и нижеследующее подробное описание являются только иллюстративными и разъяснительными и не ограничивают изобретение, как оно заявлено.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение Примера 4, Форма 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 2 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение Примера 4, гидрохлоридная соль, Форма 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 3 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение Примера 4, *пара*-толуолсульфонатная соль, безводная, Форма 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

На Фиг. 4 графически представлены воздействия различных доз соединения Примера 4 на уровни триглицеридов в плазме крови у крыс Sprague Dawley, получавших западный рацион питания (вертикальная ось: уровень триглицеридов в плазме (мг/дл), горизонтальная ось: западный рацион питания, введение дозы BID (два раза в сутки) (мг/кг)).

На Фиг. 5 графически представлены воздействия различных доз соединения Примера 4 на уровни триглицеридов в печени у крыс Sprague Dawley, получавших западный рацион питания (вертикальная ось: уровень триглицеридов в плазме (мг/дл), горизонтальная ось: западный рацион питания, введение дозы BID (два раза в сутки) (мг/кг)).

Фиг. 6 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение из Получения P1, Форма 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 7 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение из Получения P1,

Форма 2 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 8 представляет собой характеристическую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, которую демонстрирует соединение из Получения P1, Форма 3 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение легче понять, если обратиться к нижеследующему подробному описанию иллюстративных воплощений изобретения и примерам, включенным в него.

Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными синтетическими способами получения, которые, разумеется, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, использованная в данном документе, использована только с целью описания конкретных воплощений и не является ограничительной. В данном описании и в формуле изобретения, которая следует далее, упомянут ряд терминов, которые будут определены как имеющие нижеследующие значения.

Использованное в данном документе единственное число может означать один или более. В формуле изобретения при использовании в сочетании со словом "содержащая" слова в единственном числе могут означать один или более чем один. В данном документе "другой" может означать по меньшей мере второй или более.

Термин "примерно" относится к относительному термину, означающему приближение плюс или минус 10% от номинального значения, к которому он относится, в одном воплощении плюс или минус 5%, в другом воплощении плюс или минус 2%. Для области данного изобретения этот уровень приближения является целесообразным, если конкретно не указано значение, требующее более строгого диапазона.

"Соединения" в данном документе охватывают любое фармацевтически приемлемое производное или вариант, в том числе конформационные изомеры (например, *цис* и *транс* изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы, таутомеры, сложные эфиры, солевые формы и пролекарства. Выражение "пролекарство" относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственных средств и которые после введения высвобождают лекарственное средство *in vivo* в результате протекания химического или физиологического процесса (например, пролекарство в условиях физиологического pH

или под действием фермента превращается в целевую лекарственную форму).

Термин “алкил”, один или в комбинации, означает ациклическую, насыщенную углеводородную группу формулы  $C_nH_{2n+1}$ , которая может быть линейной или разветвленной. Примеры таких групп включают, но без ограничения, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил. Содержание атомов углерода в алкиле и различных других углеводсодержащих группировках указывает префикс, обозначающий низшее и высшее количество атомов углерода в группировке, то есть префикс  $C_i-C_j$  указывает группировку от целого числа “i” до целого числа “j” атомов углерода включительно. Так, например,  $C_1-C_3$ алкил относится к алкилу из одного-трех атомов углерода включительно.

“Фторалкил” означает алкил, как он определен в данном документе, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора. Иллюстративные ( $C_1$ )фторалкильные соединения включают фторметил, дифторметил и трифторметил; иллюстративные ( $C_2$ )фторалкильные соединения включают 1-фторэтил, 2-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,2-дифторэтил, 1,1,1-трифторэтил, 1,1,2-трифторэтил и т.п.

Под “гидроксиалкилом” подразумевается алкил, как он определен в данном документе, замещенный одним атомами. Иллюстративные гидроксиалкильные соединения включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил и т.п.

Под “алкокси” подразумевается насыщенный алкил с прямой цепью или насыщенный алкил с разветвленной цепью, связанный посредством окси. Примерами таких групп алкокси (предполагая, что обозначенная длина охватывает конкретный пример) являются метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентокси, изопентокси, неопентокси, *трет*-пентокси, гексокси, изогексокси, гептокси и октокси.

Под “фторалкокси” подразумевается алкокси, как определено в данном документе, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора. Иллюстративные ( $C_1$ )фторалкокси соединения включают фторметокси, дифторметокси и трифторметокси; иллюстративные ( $C_2$ )фторалкильные соединения включают 1-фторэтокси, 2-фторэтокси, 1,1-дифторэтокси, 1,2-дифторэтокси, 1,1,1-трифторэтокси, 1,1,2-трифторэтокси и т.п.

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

Термин “фармацевтически приемлемый” означает вещество (например,

соединения по изобретению) и любую его соль или композицию, содержащую вещество или соль по изобретению, которое(ая) подходит для введения пациенту.

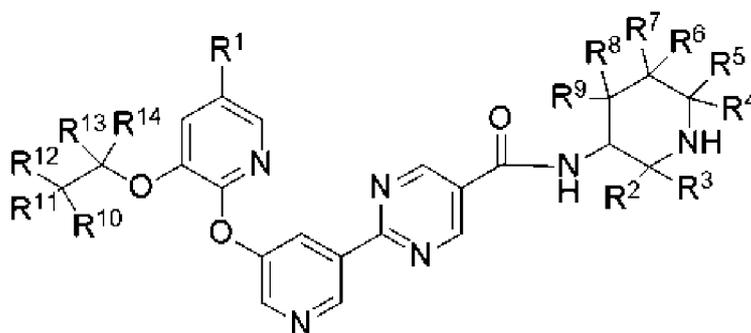
Использованные в данном документе выражения "реакционно-инертный растворитель" и "инертный растворитель" относятся к растворителю или смеси растворителей, который(ая) не взаимодействует с исходными веществами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами таким образом, чтобы неблагоприятно влиять на выход целевого продукта.

В данном документе термин "селективность" или "селективный" относится к более сильному эффекту соединения в первом анализе по сравнению с эффектом того же соединения во втором анализе. Например, в "кишечно-селективных" соединениях в первом анализе определяют период полужизни соединения в кишечнике, а во втором анализе определяют период полужизни соединения в печени.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) облегчает, ослабляет или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства или (3) предупреждает или задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе.

Термин "проведение лечения", "лечить" или "лечение" в данном документе охватывает превентивное лечение, т.е. профилактическое, и паллиативное лечение, т.е. устранение, ослабление или замедление прогрессирования заболевания пациента (или состояния) или любого повреждения ткани, ассоциированного с этим заболеванием.

Настоящая заявка также относится соединениям формулы (II):



(II)

где:

$R^1$  представляет собой H или фтор;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1-C_3)$ алкила,  $(C_1-$

$C_3$ )фторалкила,  $(C_1-C_3)$ гидроксиалкила и  $-(C_1-C_3)$ алкил- $(C_1-C_2)$ алкокси;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо, выбраны из H, фтора, гидроксила,  $(C_1-C_3)$ алкила,  $(C_1-C_3)$ фторалкила,  $(C_1-C_3)$ гидроксиалкила,  $(C_1-C_2)$ алкокси,  $(C_1-C_2)$ фторалкокси и  $-(C_1-C_3)$ алкил- $(C_1-C_2)$ алкокси; и

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , каждый независимо, выбраны из H и дейтерия; и

где 0, 1 или 2 из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  является(ются) иным(и), чем H; или их фармацевтически приемлемым солям.

Одно воплощение настоящего изобретения включает в себя соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, выбраны из H и  $(C_1)$ фторалкила, и  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора; где 0, 1 или 2 из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  является(ются) иным(и), чем H; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H; и  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора; где по меньшей мере один из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора, где по меньшей мере один из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^7$  и  $R^8$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора, где по меньшей мере один из  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^7$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает соединения формулы (I) или (II), где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^7$  представляет собой фтор; или их фармацевтически приемлемые соли.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя соединение, выбранное из

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

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

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

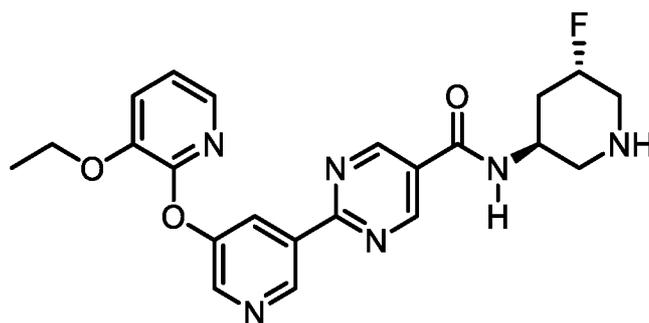
2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид; и

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое воплощение включает в себя соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль и кристаллы, включающие в себя указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении соединение представляет собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-*N*-((5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.

Каждое проиллюстрированное Примером соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть заявлено(а) индивидуально или может быть сгруппировано(а) вместе в любой комбинации с любым количеством всех без исключения воплощений, описанных в данном документе.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства, в частности где указанное лекарственное средство предназначено для применения в лечении жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного

стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и печеночноклеточной карциномой, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в изготовлении лекарственного средства для лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и печеночноклеточной карциномой, включающего введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства, в частности где указанное лекарственное средство предназначено для применения в лечении сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, периферического сосудистого заболевания, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов и модификации сердечно-сосудистого риска, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в изготовлении лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, периферического сосудистого заболевания, реноваскулярного заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов и модификации сердечно-сосудистого риска, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства, в частности где

указанное лекарственное средство предназначено для применения в лечении диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической невропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, расстройств кожи и соединительной ткани, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гиперполипротеинемии В и лейциноза, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в изготовлении лекарственного средства для лечения диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической невропатии, метаболического

синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, расстройств кожи и соединительной ткани, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гиперapoлипопротеинемии В и лейциноза, включающего введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства, в частности где указанное лекарственное средство предназначено для применения в лечении печеночноклеточной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы в области головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокортикальной карциномы, папиллярноклеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легкого, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения в изготовлении лекарственного средства для лечения печеночноклеточной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы в области головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокортикальной карциномы, папиллярноклеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легкого, включающего введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, следовательно, могут существовать в разных стереоизомерных формах. Если не указано иное, то предполагается, что все стереоизомерные формы

соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, то *цис*- и *транс*-формы, а также смеси, входят в объем изобретения.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), на смоле с асимметрической стационарной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина (DEA) или изопропиламина. Концентрация элюента обеспечивает обогащенную смесь. В случае, когда используют СФХ, подвижная фаза может состоять из сверхкритической текучей среды, обычно диоксида углерода, содержащей 2-50% спирта, такого как метанол, этанол или изопропанол.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основе различий их физико-химических свойств методами, общеизвестными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным соединением, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, путем гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены путем использования хиральной колонки для ЖХВД. В качестве альтернативы, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы путем использования оптически активного исходного вещества, путем асимметрического синтеза с использованием оптически активных реактивов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного стереоизомера в другой путем асимметрического превращения.

Если соединения по настоящему изобретению имеют два или более стереогенных центров, и абсолютная или относительная стереохимия дана в названии, то обозначения R и S относятся соответственно к каждому стереогенному центру в порядке возрастания (1, 2, 3 и т.д.) в соответствии с общепринятыми схемами нумерации IUPAC

(Международный союз теоретической и прикладной химии) для каждой молекулы. Если соединения по настоящему изобретению имеют один или более стереогенных центров, и никакая стереохимия не приведена в названии или структуре, то понятно, что название или структура охватывает все формы соединения, включая рацемическую форму.

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

Также возможно, что промежуточные соединения и соединения по изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы входят в объем изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурным изомерам разных энергий, которые способны к взаимопревращению через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения в результате миграции протона, такие как кето-енольная изомеризация и имино-енаминная изомеризация.

Валентные таутомеры включают взаимные превращения в результате перегруппировки некоторых электронов связи.

В объем заявленных соединений по настоящему изобретению включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы (I) или (II), в том числе соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или более их. Включены также соли присоединения кислоты или основания, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Изобретение охватывает все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения формулы (I) или (II), где один или более атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и

$^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченные изотопом соединения формулы (I) или (II), например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны в этих целях ввиду легкости их включения и наличия готовых средств детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может давать некоторые терапевтические преимущества за счет большей метаболической стабильности, например увеличения периода полувыведения *in vivo* или снижения требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Замещение позитрон-испускающими изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезным в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом.

Меченные изотопом соединения формулы I обычно могут быть получены стандартными методами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в сопутствующих Примерах и Получениях, с использованием меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, использованного ранее.

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены и использованы *per se*, или, когда это возможно, в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин “соли” относится к неорганическим и органическим солям соединения по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединения или отдельно путем обработки соединения подходящей органической или неорганической кислотой или подходящим органическим или неорганическим основанием и выделения образовавшейся в результате соли.

Соли, охваченные термином “фармацевтически приемлемые соли”, относятся к соединениям по данному изобретению, которые обычно получают путем проведения реакции свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой с образованием соли соединения по изобретению, которая пригодна для введения пациенту. Подходящие соли присоединения кислоты образованы из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, адипат, аспарат, бензоат, бесилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат,

гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат (см., например, Berge, et al. *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977); Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)).

Соединения формулы (I) или (II) и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированной форме и в сольватированных формах. Термин “сольват” в данном документе описывает молекулярный комплекс, содержащий соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин “гидрат” используют, когда указанным растворителем является вода.

Принятая в настоящее время система классификации органических гидратов представляет собой систему, которая определяет несвязанные, каналные или координированные ионом металла гидраты (см. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)). Несвязанные гидраты представляют собой гидраты, в которых молекулы воды изолированы от прямого контакта друг с другом находящимися между ними органическими молекулами. В каналных гидратах молекулы воды расположены в каналах решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В координированных ионом металла гидратах молекулы воды связаны с ионом металла.

Если растворитель или вода сильно связаны, то комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Однако если растворитель или вода связан(а) слабо, как в каналных сольватах и гигроскопичных соединениях, то содержание воды/растворителя может зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии будет нормой.

В объем изобретения также входят многокомпонентные комплексы (иные, чем соли и сольваты), где лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяют как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны вместе посредством нековалентных взаимодействий, но могут также представлять собой комплекс

нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или совместным физическим растиранием компонентов (см. Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004)). Общий обзор многокомпонентных комплексов см. в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblan (August 1975).

Соединения по изобретению включают соединения формулы (I) или (II), как определено выше, их полиморфы и изомеры (в том числе оптические, геометрические и таутомерные изомеры), как определено выше, и меченные изотопами соединения формулы (I) или (II).

Соединения по изобретению можно вводить в виде пролекарств. Так, некоторые производные соединений формулы (I) или (II), которые сами могут обладать небольшой фармакологической активностью или могут не обладать фармакологической активностью, при введении в или на организм могут превращаться, например в результате гидролитического расщепления, в соединения формулы (I) или (II), обладающие желаемой активностью. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы (I) или (II), некоторыми группировками, известными специалистам в данной области как "прогруппировки", как описано, например, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Некоторые примеры таких пролекарств включают:

(1) если соединение формулы (I) или (II) содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его эфир, например замещение водорода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканоилоксиметилом; или фосфатный сложный эфир (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) или его их фармацевтически приемлемые соли; и

(2) амид или карбамат функциональной аминогруппы, присутствующей в соединении формулы (I) или (II), где водород аминогруппы NH замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алканоилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкоксикарбонилем соответственно.

Также в объем изобретения входят метаболиты соединений формулы (I) или (II) (включая пролекарства), то есть соединения, образованные *in vivo* после введения

лекарственного средства, часто в результате окисления или деалкилирования. Некоторые примеры метаболитов в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение формулы (I) или (II) содержит метильную группу, то его гидроксиметильное производное ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ), и

(2) если соединение формулы (I) или (II) содержит группу алкокси, то его гидроксипроизводное ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ ).

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной кристаллической форме (которые обычно называются “полиморфами”). Полиморфы могут быть получены в результате кристаллизации в различных условиях, например с использованием различных растворителей или различных смесей растворителей для перекристаллизации; кристаллизации при разных температурах; и/или при различных режимах охлаждения в диапазоне от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены путем нагревания или плавления соединения по настоящему изобретению с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов может быть определено посредством ЯМР (ядерный магнитный резонанс) спектроскопии с твердотельным датчиком, ИК (инфракрасной) спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей на порошке или других таких методов.

Как правило, соединения по данному изобретению могут быть получены способами, включающими способы, аналогичные способам, известным в химических областях техники, в частности в свете описания, приведенного в данном документе. Некоторые способы получения соединений по данному изобретению представлены в виде дополнительных признаков изобретения и иллюстрируются нижеследующими реакционными схемами. Другие способы могут быть описаны в экспериментальном разделе. Конкретные схемы синтеза для получения соединений формулы (I) или (II) описаны ниже. Обратите внимание, что тетразолы обычно представляют собой функциональную группу с высокой энергией, и следует проявлять осторожность при синтезе и обращении с молекулами, содержащими тетразол.

В качестве первоначального замечания, при получении соединений формулы (I) или (II) отмечается, что некоторые из способов получения, полезных для получения соединений, описанных в данном документе, могут потребовать защиты дальних функциональных групп (например, первичной аминогруппы, вторичной аминогруппы, карбоксила в предшественниках соединений формулы (I) или (II)). Потребность в такой

защите будет варьироваться в зависимости от характера дальней функциональной группы и условий способов получения. Потребность в такой защите легко определит специалист в данной области техники. Применение таких методов защиты/снятия защиты также входит в компетенцию специалиста в данной области. Общее описание защитных групп и их использованием см. В T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Например, некоторые соединения содержат функциональные группы первичных аминов или карбоновых кислот, которые могут вмешиваться в реакции по другим сайтам молекулы, если их оставить незащищенными. Соответственно, такие функциональные группы могут быть защищены соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты амина и карбоновой кислоты включают те защитные группы, которые обычно используются в пептидном синтезе (такие как *N*-трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и 9-флуоренилметиленоксикарбонил для аминов и низшие алкиловые или бензиловые сложные эфиры для карбоновых кислот), которые обычно не вступают в химические реакции в описанных реакционных условиях и обычно могут быть удалены без химического изменения другой функциональной группы в соединении формулы (I) или (II).

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы путями синтеза, которые включают способы, аналогичные хорошо известным в химической области, в частности в свете приведенного здесь описания. Исходные вещества, как правило, доступны от коммерческих поставщиков, таких как MilliporeSigma (Milwaukee, WI), или легко могут быть получены с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области (например, способов, в общем описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступные через базу данных в режиме реального времени Beilstein)). Многие из используемых здесь соединений относятся к или являются производными соединений, к которым имеется большой научный интерес и в которых существует потребность, и, соответственно, многие такие соединения имеются в продаже, или о них сообщается в литературе, или они легко могут быть получены из других общедоступных веществ способами, которые описаны в литературе.

Подробное описание индивидуальных реакционных стадий приведено ниже в разделе Примеры. Специалисты в данной области поймут, что для синтеза соединений

могут быть использованы другие пути синтеза. Хотя конкретные исходные вещества и реагенты обсуждаются ниже, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения получения различных производных и/или реакционных условий. Кроме того, многие соединения, полученные способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания изобретения с использованием стандартной химии, общеизвестной специалистам в данной области.

### КОМБИНАЦИОННЫЕ АГЕНТЫ

Соединения по настоящему изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом. Под "вводят в комбинации" или "комбинированной терапией" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более чем один дополнительный терапевтический агент вводят млекопитающему, которое лечат, параллельно. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Так, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, так чтобы обеспечивалось желаемое терапевтическое воздействие. Фразы "параллельное введение," "совместное введение," "одновременное введение" и "вводят одновременно" означают, что соединения вводят в комбинации. Таким образом, способы предупреждения и лечения, описанные в данном документе, включают использование комбинационных агентов.

Комбинационные агенты вводят млекопитающему в терапевтически эффективном количестве. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевается количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему одного или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом является эффективным для лечения целевого заболевания/состояния (например, NASH, сердечной недостаточности или диабета).

Принимая во внимание активность соединений по данному изобретению по отношению к NASH/NAFLD, их можно вводить совместно с другими агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и ассоциированных заболеваний/состояний, такими как орлистат, TZD и другие инсулин-сенситизирующие агенты, аналоги FGF21, метформин, этиловые эфиры омега-3-кислот (например, ловаза), фибраты, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (гидроксиметилглутарил-CoA-редуктаза), эзетимиб, пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5 (связанный с G-белком мембранный рецептор желчных кислот), агонисты FXR (фарнезоидный рецептор X), витамин E, бетаин,

пентоксифиллин, антагонисты CB1 (каннабиноидный рецептор 1), карнитин, *N*-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налтрексона с бупропроном, ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозный котранспортер 2) (в том числе дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин, эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также те, которые указаны в WO2010023594), фентермин, топирамат, агонисты рецептора GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1), агонисты рецепторов GIP (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора глюкагона (например, OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецепторов GIP (например, тирзепатид (LY3298176), NN9423), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), ингибитор ВСКДК (киназа дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью), ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибиторы ASK1 (апоптозный сигнал-регулирующая киназа 1), ингибиторы киназы дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (ингибиторы ВСКДК), ингибиторы ССR2 (рецептор С-С-хемокинов 2) и/или ССR5, ингибиторы PNPLA3 (пататиноподобный фосфолипазный домен 3), ингибиторы DGAT1, аналоги FGF21, аналоги FGF19, агонисты PPAR, агонисты FXR, активаторы АМПК (5' аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) (например, ETC-1002 (бемпедоевая кислота)), ингибиторы SCD1 или ингибиторы МРО (миелопероксидаза).

Иллюстративные агонисты рецептора GLP-1 включают лираглутид, албиглутид, эксенатид, албиглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, эфпегленатид, те, которые описаны в WO2018109607, те, которые описаны в PCT/IB2019/054867, поданной 11 июня 2019 года, и те, которые описаны в PCT/IB2019/054961, поданной 13 июня 2019 года, включая следующие:

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;



кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[(2*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота, DIAST-X2;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{2-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{2-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{3-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиразин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-(6-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая

кислота;

2-(6-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-3-фторпиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиримидин-4-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота;

2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота; и

2-[(4-{6-[(4-Циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота; и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ингибиторы АСС включают 4-(4-[(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидро-1'*H*-спиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)карбонил]-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту, гемкабен и фирсокостат (GS-0976) и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные агонисты FXR включают тропифексор (2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновая кислота), циклофексор (GS-9674), обетихоловую кислоту, LY2562175, Met409, TERN-101 и EDP-305 и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ингибиторы КНК включают [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративные ингибиторы ВСКДК включают те, которые описаны в заявке США серийный № 62/868,057, поданной 28 июня 2019 года, и в заявке США серийный № 62/868,542, поданной 28 июня 2019 года, включая следующие:

5-(5-хлор-4-фтор 3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;

5-(5-хлор-3-дифторметилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(5-фтор-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(5-хлор-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(3,5-дихлортиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(4-бром-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(4-бром-3-этилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 5-(4-хлор-3-этилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;  
 3-хлор-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота;  
 3-бром-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота;  
 3-(дифторметил)-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота;  
 5,6-дифтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота; и  
 3,5-дифтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота;  
 или их фармацевтически приемлемые соли.

Принимая во внимание противодиабетическую активность соединений по данному изобретению, их можно совместно вводить с другими противодиабетическими агентами. Подходящие противодиабетические агенты включают инсулин, метформин, агонисты рецептора GLP-1 (описанные выше), ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС) (описанные выше), ингибиторы SGLT2 (описанные выше), ингибиторы моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE)-10, активаторы АМПК (например, ЕТС-1002 (бемпедоевая кислота)), сульфонилмочевины (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабенез, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликвидон, глизоламид, толазамид и толбутамид), меглитиниды, ингибиторы  $\alpha$ -амилазы (например, тендамистат, трестатин и AL-3688), ингибитор  $\alpha$ -глюкозидгидролазы (например, акарбоз), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоз, эмиглитат, миглитол, воглибоз, прадимицин-Q и салбостатин), агонисты PPAR $\gamma$  (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон и росиглитазон), агонисты PPAR  $\alpha/\gamma$  (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767 и SB-219994), ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1В) (например, тродусквемин, экстракт гиртиозала и соединения, описанные в Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), активаторы SIRT-1 (например, ресвератрол, GSK2245840 или GSK184072), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, те, которые описаны в WO2005116014, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин), секретагоги инсулина, ингибиторы окисления жирных

кислот, антагонисты A<sub>2</sub>, ингибиторы c-jun аминоконцевой киназы (JNK), активаторы глюкокиназы (GKa), такие как описано в WO 2010103437, WO 2010103438, WO 2010013161, WO 2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, инсулин, миметик инсулина, ингибитор гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), агонист рецептора VPAC<sub>2</sub>, ингибиторы SGLT2 (натрий-зависимый переносчик глюкозы 2), такие как те, которые описаны в E.C. Chao et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (July 2010), включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин (CSG452), эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также которые описаны в WO 2010023594, модулятор рецептора глюкагона, такой как описанные в Demong D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 119-137, модуляторы связанного с G-белком рецептора 119 (GPR119), в частности агонисты, которые описаны в WO 2010140092, WO 2010128425, WO 2010128414, WO 2010106457, Jones R.M. et al., *Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производные или аналоги FGF21 (фактор роста фибробластов 21), такие как те, которые описаны в Kharitononkov A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(4) 359-364, модуляторы рецептора TGR5 (также называемого GPBAR1), в частности агонисты, такие как те, которые описаны в Zhong M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396, и INT777, агонисты GPR40, такие как те, которые описаны в Medina J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая TAK-875, модуляторы GPR120, в частности агонисты, активаторы высокоаффинного рецептора никотиновой кислоты (HM74A) и ингибиторы SGLT1, такие как GSK1614235, но не ограничиваясь ими. Дополнительный репрезентативный перечень противодиабетических агентов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, можно найти, например, в WO 2011005611, со строки 35 на с. 28 по строку 19 на с. 30.

Другие противодиабетические агенты могут включать в себя ингибиторы или модуляторы карнитинпальмитоилтрансферазы, ингибиторы фруктоза-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (протеинкиназа C) (например, PKC $\alpha$ , PKC $\beta$ , PKC $\gamma$ ), ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, соматостатиновых рецепторов (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы PDHK2 (киназа пируватдегидрогеназы 2) или PDHK4, ингибиторы

MAP4K4, модуляторы семейства IL1 (интерлейкины 1), включая IL-1 бета, модуляторы RXR альфа (ретиноидный X-рецептор альфа). Кроме того, подходящие противодиабетические агенты включают в себя механизмы, перечисленные в Carpio P.A., Goodwin B. Expert Opin. Ther. Pat., 2010, 20(12), 1627-51.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить совместно с агентами против сердечной недостаточности, такими как ингибиторы АСЕ (ангиотензинпревращающий фермент) (например, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл), блокаторы рецептора ангиотензина II (например, кандесартан, лозартан, валсартан), ингибиторы ангиотензин-рецепторного неприлизина (сакубитрил/валсартан), блокатор I<sub>f</sub>-каналов ивабрадин, бета-адренергические блокаторы (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол), антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон), гидралазин и изосорбида динитрат, диуретики (например, фуросемид, буметанид, торсемид, хлоротиазид, амилорид, гидрохлоротиазид, индарамид, метолазон, триамтерен) или дигоксин.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить совместно с агентами, понижающими уровни холестерина или липидов, включающими следующие иллюстративные агенты: ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (например, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, НК-104 (также известный как итавастатин, либо нисвастатин, либо нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, либо атавастатин, либо висастатин)); ингибиторы скваленсинтетазы; фибраты (например, гемфиброзил, пемафибрат, фенофибрат, клофибрат); секвестранты желчных кислот (такие как квестран, сколестипол, колесевелам); ингибиторы АСАТ; ингибиторы МТР; ингибиторы липоксигеназы; ингибиторы всасывания холестерина (например, эзетимиб); агенты на основе никотиновой кислоты (например, ниацин, ниакор, сло-ниацин); омега-3 жирные кислоты (например, эпанова, рыбий жир, эйкозапентановая кислота); и ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина. Другие атеросклеротические агенты включают модуляторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) (например, алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, ALN-PCS (инслисиран)).

Соединения по изобретению можно применять в комбинации с антигипертензивными агентами, и такая антигипертензивная активность легко определяется специалистами в данной области согласно стандартным анализам (например, измерениями кровяного давления). Примеры подходящих

антигипертензивных агентов включают: альфа-адренергические блокаторы; бета-адренергические блокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); сосудорасширяющие средства (например, гидралазин), диуретики (например, хлоротиазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлоротиазид, трихлоротиазид, политиазид, бензтиазид, этакриновой кислоты трикринафен, хлорталидон, торсемид, фуросемид, индапамид, метозолон, мусолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы АСЕ (например, каптоприл, зофеноприл, фосиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл, лизиноприл); антагонисты рецептора АТ-1 (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); ингибиторы ангиотензин-рецепторного неприлизина (сакубитрил/валсартан); бета-адренергические блокаторы (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол); антагонисты рецепторов ET (например, ситаксентан, атресентан и соединения, раскрытые в патентах США №№ 5,612,359 и 6,043,265); двойной антагонист ET/АП (например, соединения, раскрытые в WO 00/01389); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-АСЕ) (например, гемопатрилат и нитраты). Иллюстративным антиангинальным агентом является ивабрадин.

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

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают дигиталис и убаин.

В одном воплощении соединение формулы (I) или (II) можно вводить совместно с одним или более диуретиками. Примеры подходящих диуретиков включают (а) петлевые диуретики, такие как фуросемид (такой как LASIX™), торсемид (такой как DEMADDEX™), беметанид (такой как BUMEX™) и этакриновая кислота (такая как EDECRIN™); (б) диуретики тиазидного типа, такие как хлоротиазид (такой как DIURIL™, ESIDRIX™ или HYDRODIURIL™), гидрохлоротиазид (такой как MICROZIDE™ или ORETIC™), бензтиазид, гидрофлуметиазид (такой как SALURON™), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид, трихлорметиазид и индапамид (такой как LOZOL™); (в) диуретики фталимидинового типа, такие как хлорталидон (такой как HYGROTON™) и метлазон (такой как ZAROXOLYN™); (г) диуретики хиназолинового типа, такие как квинетазон; и (д) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (такой как DYRENIUM™) и амилорид (такой как MIDAMOR™ или MODURETIC™).

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) можно вводить совместно с петлевым диуретиком. В еще одном воплощении петлевой диуретик выбран из фуросемида и торсемида. В еще одном другом воплощении соединения формулы (I) или (II) можно вводить совместно с фуросемидом. В еще одном другом воплощении соединения формулы (I) или (II) можно вводить совместно с торсемидом, который возможно может представлять собой торсемид в форме контролируемого или модифицированного высвобождения.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) можно вводить совместно с диуретиком тиазидного типа. В еще одном другом воплощении диуретик тиазидного типа выбран из группы, состоящей из хлоротиазида и гидрохлоротиазида. В еще одном другом воплощении соединения формулы (I) или (II) можно вводить совместно с хлоротиазидом. В еще одном другом воплощении соединения формулы (I) или (II) можно вводить совместно с гидрохлоротиазидом.

В другом воплощении одно или более соединений формулы (I) или (II) можно вводить совместно с диуретиком фталимидинового типа. В еще одном другом воплощении диуретик фталимидинового типа представляет собой хлорталидон.

Примеры подходящих антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают спиронолактон и эплеренон.

Примеры подходящих ингибиторов фосфодиэстераз: ингибиторы PDE III (такие как цилостазол); и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

Специалисты в данной области поймут, что соединения по данному изобретению можно применять также в сочетании с другими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными терапиями, включающими PCI (чрескожная коронарная ангиопластика), стентирование, стенты, элюирующие лекарственное средство, терапия стволовыми клетками и медицинские устройства, такие как имплантированные кардиостимуляторы, дефибрилляторы, или кардиоресинхронизирующая терапия.

В частности, при предоставлении в виде стандартной лекарственной формы существует возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда первый терапевтический агент и второй терапевтический агент объединяют в стандартной лекарственной форме, тогда они могут быть приготовлены таким образом, чтобы, несмотря на то, что активные ингредиенты объединены в стандартной лекарственной форме, физический контакт между активными ингредиентами был минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. За счет

покрытия одного из активных ингредиентов энтеросолюбильной оболочкой можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но и контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов высвобождался не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть покрыт веществом, которое обеспечивает длительное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для того, чтобы минимизировать физический контакт между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, длительно высвобождаемый компонент дополнительно может быть покрыт оболочкой таким образом, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один другой подход может включать в себя приготовление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт оболочкой из полимера, обеспечивающего длительное и/или энтеральное высвобождение, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) низкой вязкости, или другим веществом, известным в данной области, чтобы дополнительно отделить друг от друга активные компоненты. Полимерное покрытие служит для создания дополнительного барьера, препятствующего взаимодействию с другим компонентом.

Эти и другие пути минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, вводимыми в единой лекарственной форме или вводимыми в отдельных формах, но в одно и то же время одинаковым способом, будут очевидны специалистам в данной области, вооруженным настоящим описанием изобретения.

При лечении комбинированным терапевтическим средством оба соединения по данному изобретению и другие лекарственные средства вводят млекопитающим (например, людям, мужского пола или женского пола) стандартными способами. Соединение формулы (I) или (II) и его соли все адаптируют к терапевтическому применению в виде агентов, которые ингибируют диацилглицеринацилтрансферазы 2 у млекопитающих, в частности людей, и поэтому полезны для лечения различных состояний (например, тех, которые описаны в данном документе), в которые такое действие вовлечено.

Заболевания/состояния, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без ограничения, сердечно-сосудистые состояния, диабет (например, II типа) и диабетические осложнения, сосудистые состояния, NASH (неалкогольный стеатогепатит), NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени) и

ренальные заболевания.

Считается, что ингибирование DGAT2 оказывает благотворное воздействие как на гликемический контроль, так и на профиль холестерина в плазме крови, так что эта мишень является ценной в лечении метаболического заболевания (Choi, C. S. *et.al.* 2007. *J Biol Chem* **282**: 22678-22688). Принимая во внимание корреляцию ингибирования DGAT2 с метаболическими заболеваниями/состояниями, соединение формулы (I) или (II), благодаря его фармакологическому действию, является полезным для предупреждения, остановки и/или регрессии метаболических и ассоциированных болезненных состояний (например, диабета II типа, NASH, NAFLD).

Печеночные триглицериды (TG) имеют происхождение из 3 важных источников: *de novo* липогенез (DNL), переэтерификация из жирных кислот (FA), поставляемых жиром, и пищевой рацион (Cohen J. C. *et al.* 2011, *Science*, **332**, 1519-1523). Хотя наибольший вклад в печеночный пул TG, по-видимому, вносят липолитические продукты, происходящие из адипоцитов, липогенный путь играет важную роль в развитии NAFLD и прогрессировании NASH. Вклад DNL в прогрессирование заболевания при NAFLD подтверждается путем анализирования состава FA в TG у субъектов с и без NAFLD. Данные демонстрируют повышенный уровень насыщенных FA у субъектов с NAFLD, что делает путь DNL столь же важным вкладчиком в стеатоз печени, так как насыщенные FA представляют собой первичный продукт DNL. Эти результаты согласуются с повышенным включением TG, образующихся в результате DNL, в частицы VLDL при NAFLD, где 15% TG образуются в результате DNL по сравнению с только от 2 до 5% у нормальных субъектов, получавших типичный Западный рацион питания. (Sanders, F. W. B. and Griffin J. L., 2016, *Biol. Rev.*, **91**, 452-468). Дополнительно, сообщалось, что повышенные показатели печеночного DNL являются отличительной характеристикой NAFLD. Субъекты-люди с повышенным содержанием жира в печени демонстрировали более чем 3-кратное увеличение показателей печеночного DNL по сравнению с субъектами с нормальным содержанием жира в печени, но не было обнаружено различий между группами в притоке жирных свободных жирных кислот (FFA) или в продуцировании VLDL из FFA. Следовательно, при сравнении абсолютных источников FA, включенными в VLDL TG, повышенный печеночный DNL был только источником, значительно повышенным у субъектов с высоким содержанием жира в печени (Lambert J. E. and Ramos-Roman, M. A., 2014, *Gastroenterology*, **146**, 726-735).

Диацилглицеринацилтрансферазы (DGATs) катализируют конечную стадию в

синтезе TG, а именно этерификацию жирной кислоты (FA) диацилглицерином (DAG), приводящую к образованию TG (Yen, C. L. et al. 2008, *J. Lipid Res.*, **49**, 2283-2301). У млекопитающих были охарактеризованы два фермента DGAT (DGAT1 и DGAT2). DGAT1 в высокой степени экспрессируется в кишечнике и играет центральную роль в абсорбции жира (Buhman, K. K., et al., 2002, *J. Biol. Chem.*, **277**, 25474-25479). DGAT2 в высокой степени экспрессируется в печени и жировой ткани (Cases, S., et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**, 38870-38876). В доклинических моделях блокада печеночного DGAT2 с использованием антисмысловых олигонуклеотидов приводит как к понижающей регуляции экспрессии множества генов, кодирующих белки, вовлеченные в липогенез, так и к параллельному индуцированию окислительных метаболических путей. Окончательный результат этих изменений заключается в уменьшении уровней печеночных DAG и TG липида, которые, в свою очередь, снижают липидную нагрузку гепатоцитов и уменьшает печеночную секрецию TG липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) (Choi, C. S. et al. 2007. *J Biol Chem* **282**: 22678-22688; и Yu, X. X. et al. 2005, *Hepatology*, **42**, 362-371). Поэтому полагают, что фармакологическое ингибирование DGAT2 будет оказывать благотворное воздействие для лечения NAFLD/NASH и других метаболических заболеваний, включающих гликемический контроль и холестерин в плазме крови.

В частности, учитывая положительную корреляцию ингибирования DGAT2 с NASH/NAFLD и ассоциированными заболеваниями/состояниями, соединение формулы (I) или (II), благодаря его фармакологическому действию, является полезным для предупреждения, остановки и/или регрессии NASH/NAFLD и ассоциированных болезненных состояний.

Далее, признанное регулирующим органом условное одобрение Фазы III исследований в отношении NASH основывается на гистологических суррогатных маркерах, полученных путем биопсии печени. Этими общепринятыми суррогатами являются 1) регрессия NASH без ухудшения фиброза (т.е. численного увеличения стадии фиброза); 2) снижение на одну или более стадий фиброза без ухудшения NASH. Подробности можно найти в Ratziu, Critical review of endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials, *Journal of Hepatology*, 2018, 68, 353-361, и в указанных там источниках информации.

Кроме того, регулирующие органы обращают внимание на изменение оценки по шкале активности неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (NAS) относительно исходного уровня. Оценка по шкале активности NAFLD (NAS)

представляет собой комплексный балл, равный сумме степени стеатоза (0-3), степени лобулярного воспаления (0-3) и степени печеночноклеточного баллонирования (0-2) по результатам централизованной оценки патологоанатомом биопсий печени. Общий балл по шкале NAS равен 0-8, при этом более высокие баллы указывают на более тяжелое заболевание. Результат измерения, изменение оценки по шкале активности NAFLD (NAS) относительно исходного уровня, имеет возможный диапазон от -8 to +8, при этом отрицательные значения указывают на лучший результат (улучшение), а положительные значения указывают на худший результат. Компоненты NAS оцениваются следующим образом: Степень стеатоза 0 = стеатоз <5%, 1 = стеатоз 5-33%, 2 = стеатоз 34-66%, 3 = стеатоз >66%. Степень лобулярного воспаления = количество лобулярного воспаления (объединяет мононуклеарные, жировые гранулемы и полиморфонуклеарные (pmn) очаги): 0 = 0, 1 = <2 при 20-кратном увеличении, 2 = 2-4 при 20-кратном увеличении, 3 = >4 при 20-кратном увеличении. Печеночноклеточное баллонирование: 0 = отсутствует, 1 = умеренное, 2 = более чем умеренное.

Благодаря их фармакологическому действию соединения формулы (I) или (II) соединения полезны для лечения гиперлипидемии, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, ожирения, остеопороза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, периферического артериального заболевания, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, перемежающихся ишемических атак, инсульта, сосудистого рестеноза, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушения метаболизма глюкозы, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительных

тканей, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гиперлипидемии В и лейциноза, болезни Альцгеймера, шизофрении, нарушения познавательной способности, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD).

Введение соединений по данному изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединения по данному изобретению системно и/или местно. Эти способы включают пероральные пути, парентеральные, интрадуоденальные пути, трансбуккальный, интраназальный путь и т.д. Как правило, соединения по данному изобретению вводят перорально, но может быть использовано парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное), например в тех случаях, когда пероральное введение не подходит для мишени или когда пациент неспособен проглотить лекарственное средство.

Для введения пациентам-людям пероральная суточная доза соединений может находиться в диапазоне от 1 мг до 5000 мг в зависимости, разумеется, от режима и частоты введения, болезненного состояния и возраста и состояния пациента и т.д. Можно применять пероральную суточную дозу в диапазоне от 3 мг до 2000 мг. Дополнительно пероральная суточная доза находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Для удобства, соединения настоящему изобретению можно вводить в стандартной лекарственной форме. Если желательно, несколько доз в сутки стандартной лекарственной формы можно применять для увеличения суммарной суточной дозы. Стандартная лекарственная форма может представлять собой, например, таблетку или капсулу, содержащую примерно 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 500 или 1000 мг соединения по настоящему изобретению. Суммарную суточную дозу можно вводить однократной дозой или разделенными дозами, и по усмотрению лечащего врача она может выходить за рамки типичных диапазонов, приведенных в данном описании.

Для введения пациентам-людям инфузионная суточная доза соединений может находиться в диапазоне от 1 мг до 2000 мг в зависимости, разумеется, от режима и частоты введения, болезненного состояния и возраста и состояния пациента и т.д. Дополнительно инфузионная суточная доза находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Суммарную суточную дозу можно вводить однократной дозой или разделенными дозами, и по усмотрению лечащего врача она может выходить за рамки типичных

диапазонов, приведенных в данном описании.

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

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

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

Соединения по изобретению или комбинации можно вводить по отдельности, но, как правило, их вводят в смеси с одним или более чем одним подходящим фармацевтическим эксципиентом, адьювантом, разбавителем или носителем, известными в данной области и выбранными с учетом предполагаемого пути введения и

стандартной фармацевтической практики. Соединение по изобретению или комбинация может быть приготовлено(а) таким образом, чтобы обеспечивалось немедленное, отсроченное, модифицированное, длительное, импульсное или контролируемое высвобождение дозы в зависимости от желаемого пути введения и конкретного профиля высвобождения, соответствующего терапевтическим нуждам.

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

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

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

Эти композиции для парентеральных инъекций также могут содержать эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение заражения композиций микроорганизмами может быть осуществлено путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой

кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в состав изотонических агентов, например сахаров, хлорида натрия и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической композиции может достигаться благодаря использованию агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, жевательные резинки, лепешки, пилюли, порошки и препараты, представляющие собой множество частиц (гранулы). В таких твердых лекарственных формах соединение по настоящему изобретению или комбинацию смешивают с по меньшей мере одним инертным эксципиентом, разбавителем или носителем. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители включают такие вещества, как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или (а) один или более наполнителей или разбавителей (например, микрокристаллическую целлюлозу (доступную как Avicel™ от FMC Corp.), крахмалы, лактозу, сахарозу, маннит, кремниевую кислоту, ксилит, сорбит, декстрозу, гидрофосфат кальция, декстрин, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, полиэтиленгликоль, среднецепочечные жирные кислоты, оксид титана, оксид магния, оксид алюминия и т.п.); (б) один или более связывающих веществ (например, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, аравийскую камедь, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, пуллулан, прежелатинизированный крахмал, агар, трагакантовую камедь, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу, гуммиарабик и т.п.); (в) один или более увлажнителей (например, глицерин и т.п.); (г) один или более разрыхлителей (например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновую кислоту, некоторые комплексные силикаты, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия, натрия крахмалгликолят (доступный как Explotab™ от Edward Mendell Co.), поперечно-связанный поливинилпирролидон, кроскармеллозу в натриевой форме А-типа (доступный как Ac-di-sol™), полиакрилин в калиевой форме (ионообменная смола) и т.п.); (д) один или более замедлителей растворения (например, парафин и т.п.); (е) один или более ускорителей абсорбции (например, четверичные аммониевые соединения и т.п.); (ж) один или более увлажнителей (например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и т.п.); (з) один или более адсорбентов (например, каолин, бентонит и т.п.); и/или (и) один или более смазывающих агентов (например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, полиоксилстеарат, цетанол, тальк, гидрогенизированное касторовое масло,

сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, диметилполисилоксан, микрокристаллический воск, желтый пчелиный воск, белый пчелиный воск, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и т.п.). В случае капсул и таблеток лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

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

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы, могут быть изготовлены с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные оболочки и другие оболочки, известные в данной области техники. Они могут также содержать агенты, обеспечивающие непрозрачность, и могут также иметь такую композицию, чтобы соединение по настоящему изобретению и/или дополнительный фармацевтический агент высвобождались замедленным образом. Примерами капсулирующих составов, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Лекарственное средство может также находиться в микроинкапсулированной форме, если это целесообразно, с одним или более вышеупомянутыми эксципиентами.

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

Таблетки могут быть изготовлены стандартными способами таблетирования, например прямым прессованием или влажным, сухим гранулированием или

гранулированием из расплава, способом замораживания расплава и экструзией. Ядра таблеток могут быть одно- или многослойными и могут быть покрыты подходящими оболочками, известными в данной области.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к соединению по настоящему изобретению или комбинации жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и т.п.), Miglyol.RTM. (поставляется CONDEA Vista Co., Cranford, NJ), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси этих веществ и т.п.

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

Пероральные жидкие формы соединений по изобретению или комбинаций включают растворы, в которых активное соединение растворено полностью. Примеры растворителей включают все фармацевтически прецедентные растворители, подходящие для перорального введения, в частности растворители, в которых соединения по изобретению демонстрируют хорошую растворимость, например полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, пищевые масла и системы на основе глицеролов и глицеридов. Системы на основе глицеролов и глицеридов могут включать в себя, например, продукты следующих торговых марок (и соответствующие непатентованные продукты): Captex™ 355EP (глицерилтрикаприлат/капрат от Abitec, Columbus OH), Crodamol™ GTC/C (среднецепочечный триглицерид от Croda, Cowick Hall, UK) или Labrafac™ CC (среднецепочечные триглицериды от Gattefosse), Captex™ 500P (глицерилтриацетат, то есть триацетин, от Abitec), Capmul™ MCM (среднецепочечные моно- и диглицериды от Abitec), Miglyol™ 812 (каприловый/каприновый триглицерид от Condea, Cranford NJ), Miglyol™ 829 (каприловый/каприновый/янтарный триглицерид от Condea), Miglyol™ 840 (дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля от Condea), Labrafil™ M1944CS (глицериды

олеоилмакрогола-6 от Gattefosse), Peceol™ (глицерилмоноолеат от Gattefosse) и Maisine™ 35-1 (глицерилмоноолеат от Gattefosse). Особый интерес представляют среднецепочечные (примерно C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) триглицеридные масла. Эти растворители часто составляют преобладающую часть композиции, то есть более чем примерно 50%, обычно более чем примерно 80%, например примерно 95 или 99%. Адьюванты и добавки также могут быть включены в состав с растворителями, в основном в качестве агентов, маскирующих вкус, агентов, придающих аппетит, и корригентов, антиоксидантов, стабилизаторов, модификаторов текстуры и вязкости и солюбилизаторов.

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

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

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

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут иметь плохую растворимость в воде, например менее чем примерно 1 мкг/мл. Поэтому жидкие композиции в солюбилизующих неводных растворителях, таких как среднецепочечные триглицеридные масла, обсуждавшиеся выше, являются предпочтительной лекарственной формой для этих соединений.

Твердые аморфные дисперсии, включая дисперсии, образованные путем распылительной сушки, также представляют собой предпочтительную лекарственную форму для плохорастворимых соединений по изобретению. Под "твердой аморфной дисперсией" подразумевается твердое вещество, в котором по меньшей мере часть

плохорастворимого соединения находится в аморфной форме и диспергирована в водорастворимом полимере. Под "аморфным" подразумевается плохорастворимое соединение, которое не является кристаллическим. Под "кристаллическим" подразумевается, что соединение демонстрирует дальний порядок в трех измерениях по меньшей мере 100 повторяющихся единиц в каждом измерении. Таким образом, предполагается, что термин "аморфный" охватывает не только вещество, которое по существу не имеет порядка, но и вещество, которое может иметь некоторую небольшую степень порядка, но этот порядок имеется менее чем в трех измерениях и/или только на коротких расстояниях. Аморфное вещество может быть охарактеризовано методами, известными в данной области, такими как дифракция рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), кристаллография, твердотельный ЯМР (ядерный магнитный резонанс) или термические методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

Предпочтительно, по меньшей мере основная часть (то есть по меньшей мере примерно 60 % масс.) плохорастворимого соединения в твердой аморфной дисперсии является аморфной. Соединение может существовать в твердой аморфной дисперсии в относительно чистых аморфных доменах или областях в виде твердого раствора соединения, гомогенно распределенного по всему полимеру, или в любой комбинации этих состояний или тех состояний, которые являются промежуточными между ними. Предпочтительно, твердая аморфная дисперсия является по существу гомогенной, то есть аморфное соединение диспергировано по полимеру насколько возможно равномерно. Используемый в настоящей заявке термин "по существу гомогенный" означает, что часть соединения, которая присутствует в относительно чистых аморфных доменах или областях в твердой аморфной дисперсии, относительно мала, порядка менее чем 20 % масс. и предпочтительно менее чем 10 % масс. от суммарного количества лекарственного средства.

Водорастворимые полимеры, подходящие для использования в твердых аморфных дисперсиях, должны быть инертными в том смысле, что они не должны взаимодействовать химически нежелательным образом с плохорастворимым соединением, должны быть фармацевтически приемлемыми и должны иметь по меньшей мере некоторую растворимость в водном растворе при физиологически релевантных рН (например, 1-8). Полимер может быть нейтральным или ионизируемым и должен иметь растворимость в воде по меньшей мере 0,1 мг/мл в пределах по меньшей мере части диапазона рН 1-8.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения в настоящем

изобретении, могут быть целлюлозными и нецеллюлозными. Эти полимеры могут быть нейтральными или ионизируемыми в водном растворе. Из них предпочтительными являются ионизируемые и целлюлозные полимеры, причем более предпочтительными являются ионизируемые целлюлозные полимеры.

Иллюстративные водорастворимые полимеры включают ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), ацетатфталат целлюлозы (САР), ацетаттримеллитат целлюлозы (САТ), поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу (МС), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (PEO/PPO, известные также как полуксамеры) и их смеси. Особенно предпочтительные полимеры включают HPMCAS, HPMC, HPMCP, СМЕС, САР, САТ, PVP, полуксамеры и их смеси. Наиболее предпочтителен HPMCAS. Смотри публикацию заявки на европейский патент № 0901786 А2, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

Твердые аморфные дисперсии могут быть получены любым способом образования твердых аморфных дисперсий, который приводит к тому, что по меньшей мере основная часть (по меньшей мере 60%) плохорастворимого соединения находится в аморфном состоянии. Такие способы включают механические, термические способы и способы с использованием растворителя. Примеры механических способов включают измельчение и экструзию; способы плавления включают высокотемпературное плавление, модифицированное растворителем плавление и отверждение расплава; и способы с использованием растворителя включают осаждение в антирастворителе, покрытие распылением и распылительную сушку (см., например следующие патенты США, соответствующие описания которых включены в настоящую заявку посредством ссылки: №№ 5456923 и 5939099, в которых описано образование дисперсий экструзионными способами; №№ 5340591 и 4673564, в которых описано образование дисперсий способами измельчения; и №№ 5707646 и 4894235, в которых описано образование дисперсий с использованием способов, основанных на отверждении расплава. В предпочтительном способе твердую аморфную дисперсию получают путем распылительной сушки, как описано в публикации заявки на европейский патент № 0901786 А2. В этом способе соединение и полимер растворяют в растворителе, таком как ацетон или метанол, и растворитель затем быстро удаляют из раствора путем распылительной сушки с образованием твердой аморфной дисперсии. Могут быть

получены твердые аморфные дисперсии, которые содержат вплоть до примерно 99% масс. соединения, например 1% масс., 5% масс., 10% масс., 25% масс., 50% масс., 75% масс., 95% масс. или 98% масс., если требуется.

Твердую дисперсию можно использовать в качестве лекарственной формы самой по себе, или она может служить в качестве продукта для использования в производстве (manufacturing-use-product, MUP) при изготовлении других лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, растворы или суспензии. Примером водной суспензии является водная суспензия из приготовленная путем распылительной сушки дисперсии 1:1 (масс./масс.) соединение/HPMCAS-HF, содержащая 2,5 мг/мл соединения в 2% полисорбате-80. Твердые дисперсии для использования в таблетке или капсуле обычно смешивают с другими эксципиентами или вспомогательными веществами, типичными для таких лекарственных форм. Например, иллюстративный наполнитель для капсул содержит полученную путем распылительной сушки дисперсию 2:1 (масс./масс.) соединение/HPMCAS-MF (60%), лактозу (fast flow, высокотекучую) (15%), микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel<sup>®</sup>-102) (15,8%), натрий-крахмал (7%), лаурилсульфат натрия (2%) и стеарат магния (1%).

Доступны полимеры HPMCAS низкой, средней и высокой степеней замещения, такие как Aqoat<sup>®</sup>-LF, Aqoat<sup>®</sup>-MF и Aqoat<sup>®</sup>-HF соответственно от Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Токуо, Япон. Более высокие степени замещения MF и HF обычно являются предпочтительными.

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

Эти соединения можно также вводить животным, иным чем люди, например по показаниям, подробно изложенным выше. Вводимая точная дозировка каждого активного ингредиента будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая, но без ограничения, тип животного и тип болезненного состояния, подлежащего лечению, возраст животного и путь(и) введения.

Используют дозировку комбинационных фармацевтических агентов, которую нужно применять в сочетании с соединениями формулы (I) или (II), которая является эффективной для показания, которое лечат. Такие дозировки могут быть определены стандартными анализами, такими как те, которые упомянуты выше и приведены в

данном документе. Агенты комбинации можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке.

Эти дозировки рассчитаны на среднего субъекта-человека, имеющего массу тела примерно от 60 кг до 70 кг. Лечащий врач способен без труда определить дозы для субъектов, чья масса тела выпадает из этого диапазона, таких как младенцы и пожилые люди.

Режимы дозировки могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных доз через какое-то время, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, если этого требует терапевтическая ситуация. Особенно предпочтительным является приготовление парентеральной композиции в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и постоянства дозировки. Стандартная лекарственная форма в данном документе относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве унитарных дозировок для субъектов-млекопитающих, подлежащих лечению, причем каждая единица содержит предопределенное количество активного соединения, рассчитанное таким образом, чтобы обеспечивался желаемый терапевтический эффект, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Требования к стандартным лекарственным формам диктуются и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, неизбежных в области компаундирования такого активного соединения, для лечения чувствительности у индивидуумов.

Таким образом, специалист поймет, основываясь на представленном здесь описании изобретения, что доза и режим введения доз корректируется в соответствии со способами, общеизвестными в терапевтических областях. То есть, максимальная переносимая доза легко может быть установлена, и эффективное количество, обеспечивающее обнаружимую терапевтическую пользу пациенту, также может быть определено, как и временные требования по введению каждого агента для обеспечения обнаружимой терапевтической пользы для пациента. Соответственно, несмотря на то, что некоторые дозы и режимы их введения проиллюстрированы примерами в данном документе, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть назначены пациенту при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Необходимо отметить, что значения дозировок могут варьироваться в

зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению, и могут включать однократные или многократные дозы. Следует также иметь в виду, что для любого конкретного субъекта конкретные дозировочные режимы следует корректировать со временем в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего композицию или контролирующего введение композиции, и что диапазоны дозировок, изложенные в данном документе, являются только иллюстративными и не ограничивают объем или практическое применение заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальную эскалацию дозы, определяемую специалистом. Определение соответствующих дозировок и режимов для введения химиотерапевтического агента общеизвестно в соответствующей области и будет понятно специалисту после получения сведений, раскрытых в данном документе.

Настоящее изобретение также включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) для использования в качестве лекарственного средства (такого как единичная дозировочная таблетка или единичная дозировочная капсула). В другом воплощении настоящее изобретение включает в себя применение соединения формулы (I) или (II) для изготовления лекарственного средства (такого как таблетка с однократной дозой или капсула с однократной дозой) для лечения одного или более состояний, ранее идентифицированных в приведенном выше разделе, в котором обсуждаются способы лечения.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена, упакована, или может продаваться не фасованной, в виде однократной стандартной дозы или в виде множества однократных стандартных доз. В данном документе "стандартная доза" представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей predetermined количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, которую будут вводить субъекту, или удобную долю такой дозировки, такую как, например, половина или одна треть такой дозировки.

Эти агенты и соединения по изобретению могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и т.п. Конкретный режим дозировки, т.е. доза, распределение по времени и повторение, будет зависеть от конкретного индивидуума и

истории болезни индивидуума.

Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и могут содержать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензилхлорид аммония; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и *мета*-крезол); низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или Igs; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; металлические комплексы (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG).

Липосомы, содержащие эти агенты и/или соединения по изобретению, получают способами, известными в данной области, такими как способы, описанные в патентах США №№ 4,485,045 и 4,544,545. Липосомы с увеличенным временем циркуляции раскрыты в патенте США № 5,013,556. Особенно полезные липосомы могут быть получены обращенно-фазовым способом выпаривания с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-derivatизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экстрадируют через фильтры с определенным размером пор с получением липосом нужного диаметра.

Эти агенты и/или соединения по изобретению также могут быть помещены в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или межфазной полимеризацией, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы соответственно, в коллоидной системе доставки лекарственного средства (например, в липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие способы раскрыты в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000).

Могут быть использованы препараты с длительным высвобождением.

Подходящие примеры препаратов с длительным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединение по изобретению, которые имеют форму формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с длительным высвобождением включают полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3,773,919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как те, которые используются в LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), сахарозы ацетат-изобутират и поли-D-(-)-3-гидроксимасляная кислота.

Композиции, используемые для внутривенного введения, должны быть стерильными. Это легко достигается путем, например, фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Соединения по изобретению обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный входной порт, например мешок для внутривенных растворов или флакон с пробкой, прокалываемый иглой для подкожных инъекций.

Подходящие эмульсии могут быть получены с использованием коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ и Lipiphysan™. Активный ингредиент может быть либо растворен в предварительно смешанной эмульсионной композиции, либо, альтернативно, он может быть растворен в масле (например, в соевом масле, подсолнечном масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или миндальном масле), и эмульсия образуется при смешивании с фосфолипидами (например, яичными фосфолипидами, соевыми фосфолипидами или соевым лецитином) и водой. Следует понимать, что могут быть добавлены другие ингредиенты, например глицерин или глюкоза, для корректировки тоничности эмульсии. Подходящие эмульсии обычно будут содержать до 20% масла, например от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира от 0,1 до 1,0 мкм, в частности от 0,1 до 0,5 мкм, и может иметь pH в диапазоне от 5,5 до 8,0.

Эмульсионные композиции могут представлять собой композиции, полученные смешиванием соединения по изобретению с Intralipid™ или его компонентами (соевым маслом, яичными фосфолипидами, глицерином и водой).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие

фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые указаны выше. В некоторых воплощениях композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с использованием газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к лицевой маске, палатке или дыхательной машине с прерывистым положительным давлением. Композицию в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Соединения могут быть приготовлены для перорального, трансбуккального, интраназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения или в форме, подходящей для введения ингаляцией. Соединения по изобретению могут быть также приготовлены для длительной доставки.

Способы получения различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента известны специалистам в данной области или станут понятны в свете этого описания. Примеры способов получения фармацевтических композиций см. в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать 0,1%-95% соединения(ий) по данному изобретению, предпочтительно 1%-70%. В любом случае, композиция, подлежащая введению, будет содержать соединение(я) по изобретению в количестве, эффективном для лечения заболевания/состояния субъекта, которого лечат.

Поскольку настоящее изобретение имеет аспект, который относится к лечению заболеваний/состояний, описанных в данном документе, комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить по отдельности, изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы (I) или (II), его пролекарство или соль такого соединения или пролекарство и второе соединение, как описано выше. Набор содержит средство для вмещения отдельных композиций, такое как контейнер, секционный флакон или секционный пакет из фольги. Обычно набор содержит инструкции по введению отдельных компонентов. Форма набора является особенно предпочтительной, когда отдельные компоненты

предпочтительно вводить в разных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводить через разные промежутки времени или когда титрование индивидуальных компонентов комбинации предписано лечащим врачом.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки общеизвестны в упаковочной индустрии и широко применяются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой предпочтительно из прозрачного пластикового материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге образуются углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые упаковывают. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, и лист относительно жесткого материала припаивают к пластиковой фольге на лицевую сторону фольги, которая противоположна направлению, в котором образованы гнезда. В результате, таблетки или капсулы запечатаны в углублениях между пластиковой фольгой и листом. Предпочтительно, прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки нажатием на углубления, при этом в листе образуется отверстие в месте углубления. Таблетку или капсулу затем извлекают через указанное отверстие.

Может быть желательным обеспечить наличие памятки на наборе, например в виде цифр рядом с таблетками или капсулами, при этом номера соответствуют суткам режима, в котором таблетки или капсулы, указанные таким образом, должны быть проглочены. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карточке, например следующим образом: «Первая неделя, понедельник, вторник и т.д.... Вторая неделя, понедельник, вторник...» и т.д. Другие варианты памяток будут очевидны. "Суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько пилюль или капсул, которые следует принимать в данные сутки. Кроме того, суточная доза соединения формулы (I) или (II) может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул и наоборот. Памятка должна отражать это.

В другом конкретном воплощении изобретения предусмотрен дозатор, предназначенный для дозирования суточной дозы последовательно в порядке их предполагаемого применения. Предпочтительно, дозатор оснащен памяткой, чтобы дополнительно облегчать соблюдение режима. Примером такой памятки является механический счетчик, который показывает количество суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является микрочип на батарейках,

сопряженный с жидкокристаллическим считывателем или звуковым сигналом напоминания, который, например, считывает дату, когда последняя суточная доза была принята и/или напоминает, когда должна быть принята следующая доза.

Настоящее изобретение также имеет аспект, который относится к лечению заболеваний/состояний, описанных в данном документе, комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить совместно. Изобретение также относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в одной лекарственной форме, такой как (но без ограничения) одна таблетка или капсула, двухслойная или многослойная таблетка или капсула, или путем использования сегрегированных компонентов или отделений внутри таблетки или капсулы.

Активный ингредиент можно доставлять в виде раствора в водном или неводном носителе с дополнительными растворителями, соразтворителями, эксципиентами или комплексообразующими агентами, выбранными из фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов, наполнителей или носителей, или без них.

Активный ингредиент может быть приготовлен в виде твердой дисперсии или в виде самоэмульгирующейся системы доставки лекарственного средства (SEDDS) с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Активный ингредиент может быть приготовлен в виде таблетки или капсулы немедленного высвобождения или длительного высвобождения. Альтернативно, активный ингредиент можно доставлять в виде самого по себе активного ингредиента в капсульной оболочке без дополнительных эксципиентов.

## ПРИМЕРЫ

### **Экспериментальные методики**

Если конкретно не указано иное, исходные вещества, как правило, доступны от коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England) и Tyger Scientific (Princeton, NJ). Используются некоторые общепринятые сокращения и акронимы, которые могут включать: AcOH (уксусная кислота), DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен), CDI (1,1'-карбонилдимидазол), DCM (дихлорметан), DEA (диэтиламин), DIPEA (*N,N*-диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DMF (*N,N'*-диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), EDCI (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид), Et<sub>2</sub>O (диэтиловый эфир), EtOAc (этилацетат), EtOH (этанол), г (грамм), HATU (2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

гексафторфосфат метанаминый), HBTU (*O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат), НОВТ (1-гидроксибензотриазол), *i*PrOH (2-пропанол), KHMDS (калия бис(триметилсилил)амид), MeOH (метанол), MTBE (*tert*-бутил-метилловый эфир), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (триацетоксиборгидрид натрия), NaHMDS (бис(триметилсилил)амид натрия), NMP (N-метилпирролидон), SEM ([2-(триметилсилил)этокси]метил), TEA (триэтиламин), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран), и ТЗР (ангидрид пропанфосфоновой кислоты; 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид).

Реакции проводили на воздухе или, при использовании чувствительных к кислороду или влаге реагентов или промежуточных соединений, в инертной атмосфере (азот или аргон). Когда это было целесообразно, реакционные аппараты сушили в динамическом вакууме с использованием тепловой пушки и использовали безводные растворители (Sure-Seal™ продукты от Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin или DriSolv™ продукты от EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). В некоторых случаях коммерческие растворители пропускали через колонки, упакованные молекулярными ситами 4Å, до тех пор, пока не достигали следующих стандартов QC для воды: а) <100 м.д. дихлорметана, толуола, *N,N*-диметилформамида и тетрагидрофурана; б) <180 м.д. метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и дистиллировали непосредственно перед применением. Другие коммерчески растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки. Для синтеза со ссылкой на методики в других Примерах или Способах реакционные условия (время и температура реакции) могут варьироваться. Перед тем, как перейти к дальнейшим реакциям или представить на биологическое тестирование, продукты обычно сушили под вакуумом.

Когда указано, реакционные смеси нагревали под действием микроволнового излучения, используя микроволновые реакторы Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Протекание реакций отслеживали с использованием анализов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХМС) и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). ТСХ осуществляли на силикагелевых пластинах, предварительно покрытых индикатором флуоресценции (длина волны возбуждения 254 нм), и визуализировали под УФ светом и/или с использованием I<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CoCl<sub>2</sub>, фосфомолибденовой кислоты и/или церий-аммониймолибдатных красителей. Данные ЖХМС получали на приборе Agilent 1100

Series с автосамплером Leap Technologies, колонками Gemini C18, градиентами MeCN/вода и модификаторами либо TFA, муравьиная кислота, либо гидроксид аммония. Колоночный элюент анализировали с использованием масс-спектрометра Waters ZQ, сканирующего как в режиме регистрации положительных ионов, так и в режиме регистрации отрицательных ионов от 100 до 1200 Да (Дальтон). Другие подобные приборы также были использованы. Данные ВЭЖХ получали на приборе Agilent 1100 Series с использованием колонок Gemini или XBridge C18, градиентов MeCN/вода и модификатора либо TFA, либо гидроксид аммония. Образец анализировали на масс-селективном детекторе HP 5973, сканирующем от 50 до 550 Да, используя электронную ионизацию. Очистки осуществляли методом жидкофазной хроматографии среднего давления (ЖХСД), используя приборы Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 или Biotage Isolera One и предварительно упакованные картриджи с диоксидом кремния Isco RediSep или Biotage Snap. Хиральные очистки осуществляли методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), используя приборы Berger или Thar; колонки ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD или -OJ; и смеси CO<sub>2</sub> с MeOH, EtOH, iPrOH или MeCN, сами по себе или модифицированные с использованием TFA или iPrNH<sub>2</sub>. УФ-детектирование использовали для инициирования сбора фракций. Для синтеза со ссылкой на методики в других Примерах или Способах очистки можно варьировать: обычно растворители и соотношения растворителей, используемых для элюентов/градиентов выбирали, чтобы обеспечивались соответствующие R<sub>f</sub> или времена удерживания.

Масс-спектрометрические данные приведены из ЖХМС анализов. Масс-спектрометрию (МС) осуществляли с использованием источников химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД), электрораспылительной ионизации (ЭРИ), ионизации электронным ударом (ЭУ) или ионизации рассеянием электронов (РЭ). Химические сдвиги протонной ядерной магнитной спектроскопии (<sup>1</sup>H ЯМР) даны в миллионных долях со сдвигом в сторону слабого поля от тетраметилсилана, и их регистрировали 300, 400, 500 или 600 МГц на спектрометрах Varian, Bruker или Jeol. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д., δ), отнесенных к остаточным пикам дейтерированного растворителя (хлороформ, 7,26 м.д.; CD<sub>2</sub>HOD, 3,32 м.д.; ацетонитрил-d<sub>2</sub>, 1,94 м.д.; диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>, 2,50 м.д.; DHO, 4,79 м.д.). Формы пиков описаны следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; quin, квинтет; m, мультиплет; br s, уширенный синглет; app, кажущийся. Аналитические данные СФХ получали на аналитическом приборе Berger, как описано выше. Данные по

оптическому вращению получали на поляриметре PerkinElmer model 343 с использованием ячейки 1 дм. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием систем Biotage или ISCO среднего давления, используя колонки, предварительно упакованные различными коммерческими поставщиками, включающими Biotage и ISCO. Микроанализы были осуществлены фирмой Quantitative Technologies Inc. и были в пределах 0,4% от вычисленных значений.

Если не указано иное, химические реакции проводили при комнатной температуре (примерно 23 градуса Цельсия).

Если не указано иное, все реагенты были получены коммерческим путем без дополнительной очистки или были получены способами, известными из литературы.

Термины “концентрировали”, “выпаривали” и “концентрировали в вакууме” относятся к удалению растворителя при пониженном давлении на роторном испарителе с температурой бани менее 60°C. Сокращения “мин” и “ч” означают “минуты” и “часы” соответственно. Термин “ТСХ” относится к тонкослойной хроматографии, “комнатная температура или температура окружающей среды” означает температуру от 18 до 25°C, “ЖХМС” относится к жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, “УЭЖХ” относится к ультраэффективной жидкостной хроматографии, “ВЭЖХ” относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии, и “СФХ” относится к сверхкритической флюидной хроматографии.

Гидрирование может быть осуществлено в шейкере Парра под давлением газа водорода или в проточном аппарате для гидрирования Thales-nano H-Cube при полной нагрузке водорода и скорости потока 1-2 мл/мин при конкретно указанной температуре.

Времена удерживания при ВЭЖХ, УЭЖХ, ЖХМС, ГХМС и СФХ измеряли с использованием методов, указанных в методиках.

В некоторых примерах проводили хиральное разделение для разделения энантиомеров некоторых соединений по изобретению (в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначены как ENT-1 и ENT-2 согласно порядку их элюирования; аналогично, разделенные диастереомеры обозначены как DIAST-1 и DIAST-2 согласно порядку их элюирования). В некоторых примерах оптическое вращение энантиомера измеряли с использованием поляриметра. Согласно полученным данным по вращению (или конкретным данным по вращению) энантиомер с вращением по часовой стрелке обозначали как (+)-энантиомер, и энантиомер с вращением против часовой стрелки обозначали как (-)-энантиомер. Рацемические соединения показаны либо отсутствием изображенной или описанной стереохимии, либо присутствием (+/-)

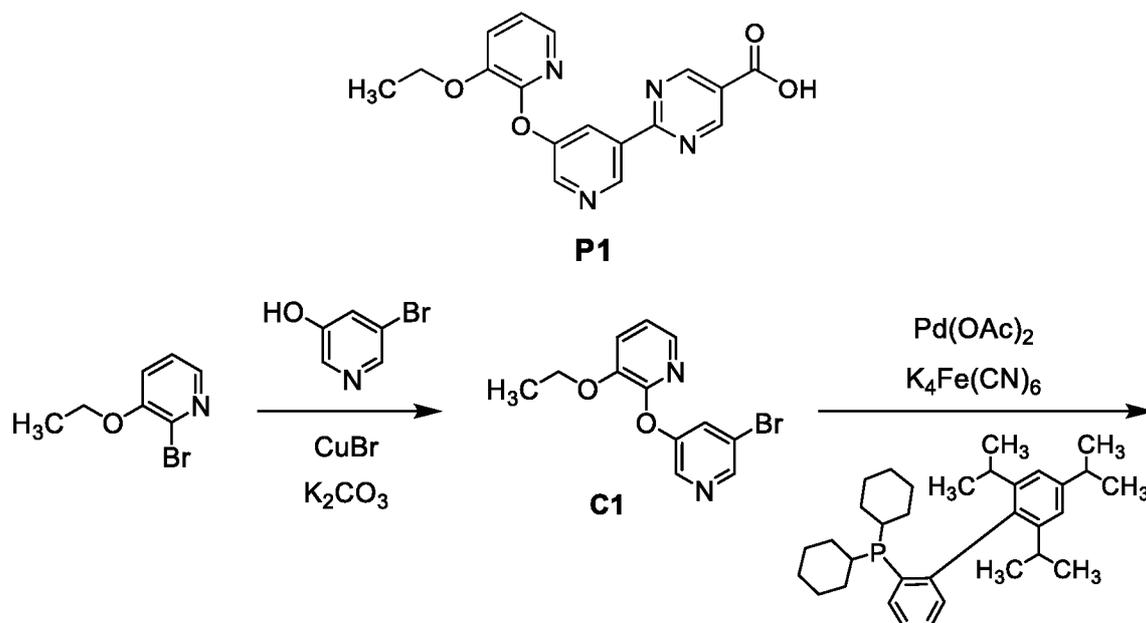
рядом со структурой; в этом последнем случае указанная стереохимия представляет собой только один из двух энантиомеров, составляющих рацемическую смесь.

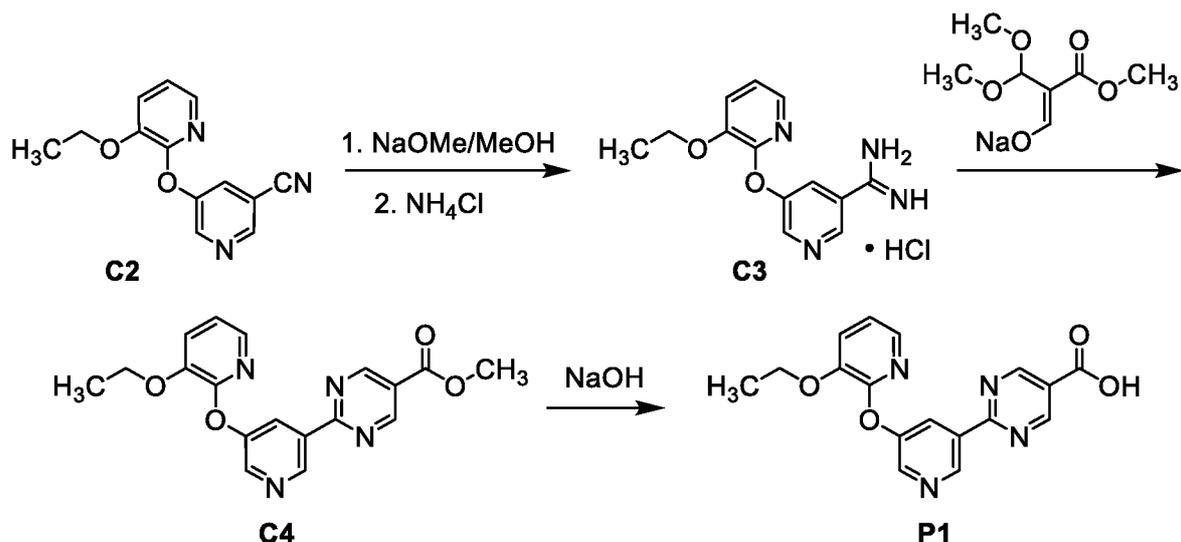
Нижеследующее иллюстрирует синтез различных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения в рамках объема данного изобретения могут быть получены, используя способы, проиллюстрированные в этих Примерах, либо сами по себе, либо в комбинации со способами, общеизвестными в данной области. Все исходные вещества в этих Получениях и Примерах либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, известными в данной области, или как описано в данном документе.

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, были названы с использованием конвенции по присвоению названий, предоставляемой ChemBioDraw Ultra, Version 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). Конвенция по присвоению названий, предоставляемая ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, общеизвестна специалистам в данной области, и считается, что конвенция по присвоению названий, предоставляемая ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, как правило, согласуется с рекомендациями IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии) по номенклатуре органической химии и с правилами CAS Index.

### *Получение P1*

*2-{5-[(3-Этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-карбоновая кислота (P1)*





*Стадия 1. Синтез 2-[(5-бромпиридин-3-ил)окси]-3-этокситиридина (C1)*

В раствор 2-бром-3-этоксипиридина (841 г, 4,16 моль) в *N,N*-диметилформамиде (5,4 л) добавляли бромид меди(I) (538 г, 3,75 моль), затем добавляли карбонат калия (1,04 кг, 7,52 моль). Полученную смесь перемешивали при 25°C, и 5-бромпиридин-3-ол (652 г, 3,75 моль) добавляли одной порцией, после чего реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 часов. Ее затем охлаждали до 30°C и медленно вливали в смесь дробленого льда (9,0 кг) и 10%-ного раствора аммиака в воде (7,0 л). После перемешивания полученной суспензии в течение 1 часа осадок собирали фильтрованием, и осадок на фильтре промывали водой (3 x 5 л). Его затем перемешивали в течение 1 часа в этилацетате (8 л) и фильтровали; фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в петролейном эфире (2 л), и твердое вещество собирали фильтрованием с получением C1. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с петролейным эфиром (200 мл) с получением дополнительного количества C1. Две партии объединяли с получением C1 в виде желтого твердого вещества. Выход: 835 г, 2,83 моль, 75%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.48 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8.44 (d,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.69 (dd,  $J = 2,2, 2,1$  Гц, 1H), 7.24 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7,9, 4,9$  Гц, 1H), 4.14 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.47 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Стадия 2. Синтез 5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-карбонитрила (C2)*

В раствор C1 (324 г, 1,10 моль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 л) добавляли ферроцианида(II) калия тригидрат (697 г, 1,65 моль) одной порцией, затем добавляли воду (300 мл). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и затем продували

азотом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в сумме четыре раза. Затем добавляли ацетат палладия(II) (4,94 г, 22,0 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos; 18,7 г, 39,2 ммоль), проводили цикл вакуумирования-продувки пять раз, и реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 18 часов. После охлаждения реакционной смеси до 50°C ее фильтровали, и фильтрат вливали в ледяную воду (3 л) и затем перемешивали в течение приблизительно 1 часа. Полученный твердое вещество собирали фильтрованием, растворяли в этилацетате (1,5 л), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 л), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C2** (209 г) в виде желтого твердого вещества. Водный фильтрат экстрагировали *трет*-бутил-метиловым эфиром (2 x 3 л), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (0,5 л), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительного количества **C2** (20 г). Суммарный выход: 229 г, 0,949 моль, 86%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.71 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8.68 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7.80 (dd, *J* = 2.7, 1,7 Гц, 1H), 7.70 (dd, *J* = 4.9, 1,5 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.08 (dd, *J* = 8.0, 4,9 Гц, 1H), 4.16 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1.49 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

*Стадия 3. Синтез 5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-карбоксимидамида гидрохлоридной соли (C3)*

В имеющую температуру 0°C-5°C суспензию **C2** (180 г, 0,746 моль) в метаноле (1,3 л) добавляли раствор метоксида натрия в метаноле (5 М; 30 мл, 150 ммоль). Для облегчения перемешивания добавляли метанол (500 мл), после чего реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (18°C) и перемешивали в течение 20 часов. Ее затем охлаждали до -40°C и обрабатывали хлоридом аммония (48,0 г, 897 ммоль) одной порцией, после чего смесь нагревали до комнатной температуры (18°C) и перемешивали в течение 40 часов. После концентрирования в вакууме до удаления приблизительно половины метанола полученный белый осадок (неорганическая соль) удаляли фильтрованием. Фильтрат разбавляли этилацетатом (400 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 400 мл. Эту процедуру концентрирования-разбавления этилацетатом повторяли дважды для замены метанола этилацетатом. После фильтрования полученной суспензии получили **C3** в виде белого твердого вещества. Выход: 175 г, 0,594 моль, 80%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.82 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8.77 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2, 2 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.9, 1,5 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1,5 Гц, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 4,9 Гц, 1H), 4.17 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1.37

(t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Стадия 4. Синтез метил-2-{5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-карбоксилата (С4)*

2-(Диметоксиметил)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (201 г, 1,01 моль) добавляли одной порцией в раствор **С3** (249 г, 0,845 моль) в метаноле (1,75 л). Реакционную смесь, густую суспензию, перемешивали при 18°C в течение 20 часов, после чего осадок собирали фильтрованием с получением **С4** в виде белого твердого вещества. Выход: 259 г, 0,735 моль, 87%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.40 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.67 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.37 (dd,  $J = 2.8, 1,8$  Гц, 1H), 7.69 (dd,  $J = 4.8, 1,5$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.0, 1,5$  Гц, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.0, 4,8$  Гц, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Стадия 5. Синтез 2-{5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-карбоновой кислоты (P1)*

Эту реакцию проводили двумя параллельными партиями: **С4** (321 г, 0,911 моль) суспендировали в метаноле (1,6 л), охлаждали в бане лед-вода и обрабатывали по каплям раствором гидроксида натрия (2 М; 684 мл, 1,37 моль). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 14°C в течение 16 часов, после чего две партии объединяли. Полученную суспензию разбавляли водой (3,2 л), охлаждали в бане лед-вода (приблизительно 5°C-10°C) и доводили до pH 3-4 добавлением по каплям 1 М соляной кислоты. Смесь перемешивали при 14°C в течение 2 часов, затем фильтровали; осадок на фильтре промывали последовательно водой (2 x 1 л) и этилацетатом (1 л) с получением **P1** в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 557 г, 1,65 моль, 91%. ЖХ-МС  $m/z$  338,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.39 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.65 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.36 (dd,  $J = 2.7, 1,8$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 4.9, 1,5$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.0, 1,5$  Гц, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.0, 4,8$  Гц, 1H), 4.16 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.36 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Вещество Получения **P1**, которое было получено по методике, описанной выше, далее анализировали с использованием анализа дифракции рентгеновских лучей на порошке, который проводили на дифрактометре Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенном источником излучения Cu (K-α среднее). Щель расходимости была установлена на 15 мм непрерывного освещения. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye с щелью PSD детектора, установленной на 3,00 градуса. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре при длине волны Cu в диапазоне от 3,0 до 40,0

градусов 2-тета с шагом 0,01 градуса и временем шага 1,0 секунда. Антирассеивающий экран был установлен на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы вращали при 15/мин во время сбора данных. Образцы подготавливали путем помещения их в кремниевый держатель образца с низким фоном и вращали во время сбора данных.

Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл данных ДРЛП не обрабатывали до выявления пиков. Используя алгоритм выявления пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для предварительного присвоения значений пикам. Чтобы гарантировать достоверность, корректировки делали вручную; выходные данные автоматизированных интерпретаций визуально проверяли, и положения пиков корректировали до максимума пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика ДРЛП, оговоренная в USP (Фармакопея США), составляет  $\pm 0,2^\circ$  (USP-941). Ожидается некоторое варьирование относительных высот пиков, обусловленное изменениями размеров и морфологии кристаллов. Характеристические картины дифракции рентгеновских лучей на порошке представлены на Фиг. 6. Данные ДРЛП из этой фигуры дополнительно описаны ниже в Таблице АА. Используя аналогичную методику, две дополнительных партии кристаллического вещества Получения Р1 были получены и проанализированы, как описано выше. Характеристические картины дифракции рентгеновских лучей на порошке для этих партий представлены на Фиг. 7 и Фиг. 8.

**Таблица АА: Пики ДРЛП для кристаллического вещества Получения Р1, Форма 1**

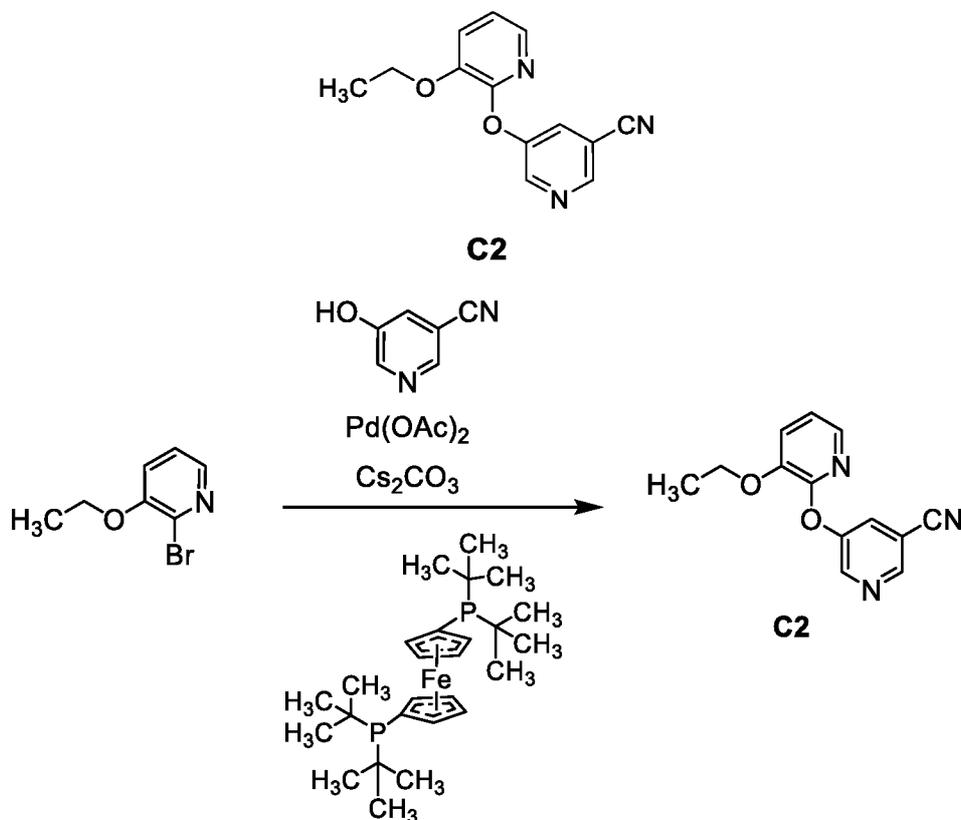
Угол 2 $\Theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)
7,6	14	22,0	7	26,6	13
10,0	29	22,9	19	28,7	49
13,1	15	24,0	4	29,6	25
14,9	72	24,3	4	32,1	26
16,2	100	25,3	27	35,1	4
19,6	46	25,6	13	35,3	4
20,7	17	26,2	12		

**Таблица АВ: Ключевые пики ДРЛП для характеристики кристаллического вещества Получения Р1, Форма 1**

<b>Получение Р1, Форма 1</b>
Угол $2\Theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0,2^\circ$
7,6; 10,0; 14,9; 16,2; 19,6

*Альтернативный синтез С2*

5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-карбонитрил (С2)

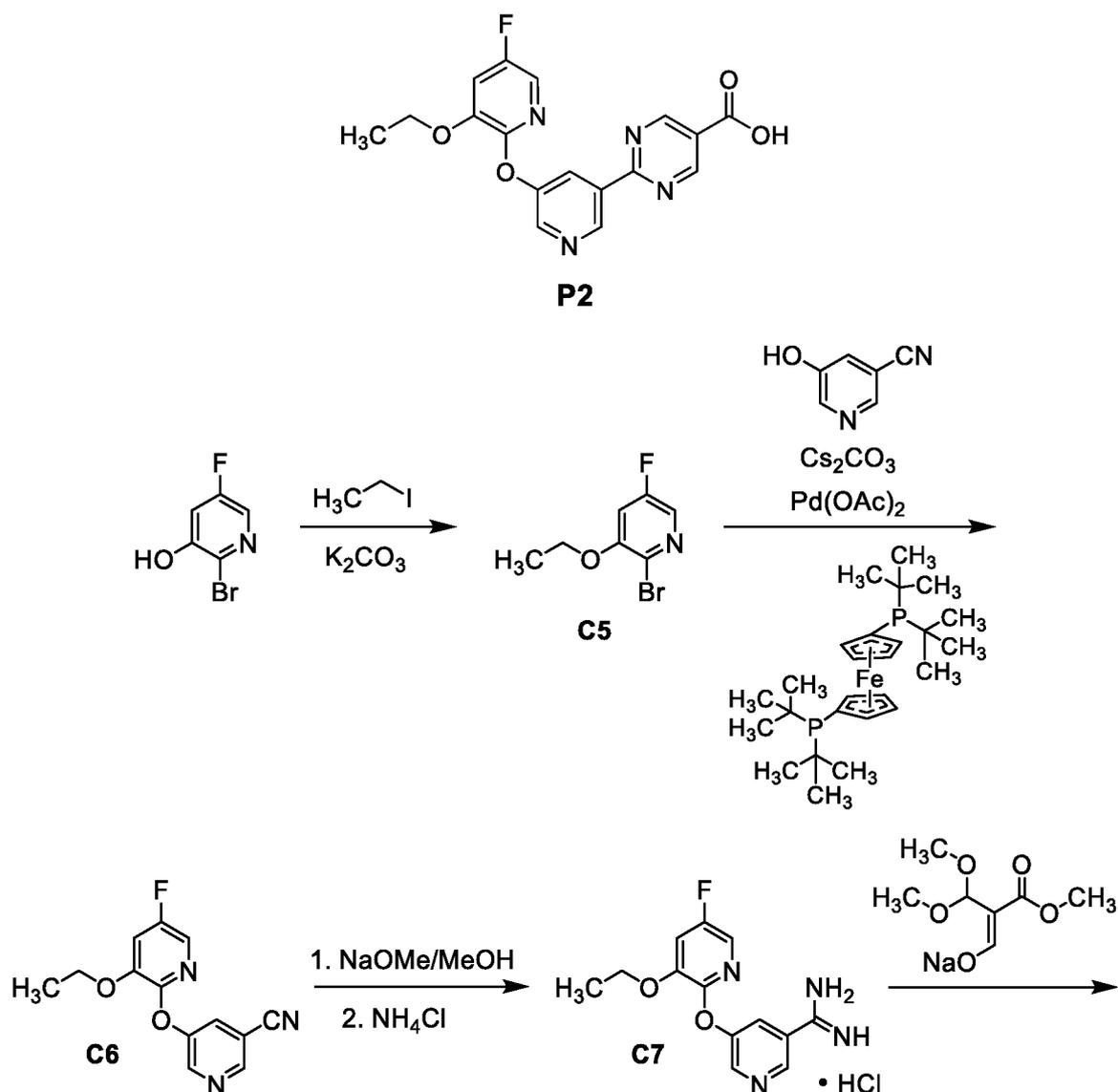


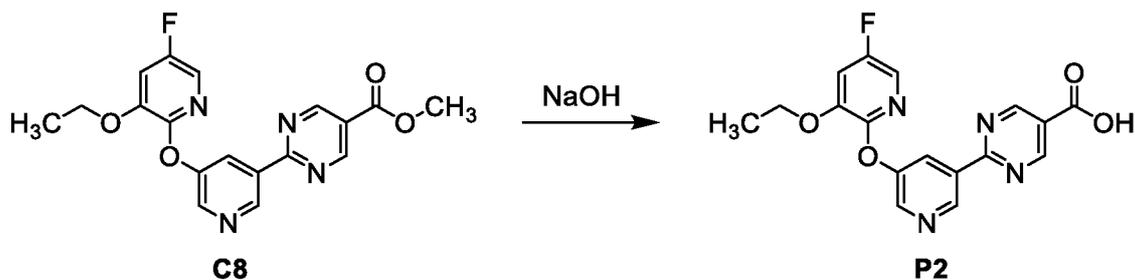
Раствор 2-бром-3-этоксипиридина (10,0 г, 49,5 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) продували азотом в течение 2 минут. Затем добавляли 5-гидроксипиридин-3-карбонитрил (6,54 г, 54,4 ммоль), ацетат палладия(II) (556 мг, 2,48 ммоль), 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен (1,41 г, 2,97 ммоль) и карбонат цезия (32,3 г, 99,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 105 $^\circ$ C в течение 16 часов, после чего ее объединяли с реакционной смесью, полученной в результате аналогичной реакции, проведенной с использованием 2-бром-3-этоксипиридина (7,00 г, 34,6 ммоль), и охлаждали до комнатной температуры. После разбавления этилацетатом (200 мл) объединенные реакционные смеси фильтровали через диатомовую землю и

концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 35% этилацетата в петролейном эфире) получили **C2** в виде желтого твердого вещества. Суммарный выход: 18,0 г, 74,6 ммоль, 89%. ЖХ-МС  $m/z$  242,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.66 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7.79 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H), 7.69 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Гц, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8,0, 4,9$  Гц, 1H), 4.15 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.47 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

### Получение P2

2-{5-[(3-Этокси-5-фтортиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-карбоновая кислота (**P2**)





### Стадия 1. Синтез 2-бром-3-этокси-5-фторпиридина (C5)

Карбонат калия (697 г, 5,04 моль) добавляли в раствор 2-бром-5-фторпиридин-3-ола (745 г, 3,88 моль) в *N,N*-диметилформамиде (4 л), после чего реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, и реакционную смесь затем нагревали до 35°C. Йодэтан (372 мл, 4,65 моль) добавляли по каплям в течение 30 минут, и после этого реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов, охлаждали до 25°C и разбавляли водой (6 л). Перемешивание продолжали в течение 15 минут при 25°C; полученное твердое вещество собирали фильтрованием, и фильтрат экстрагировали *трет*-бутил-метиловым эфиром (3 x 1,5 л). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с твердым веществом, полученным после первой фильтрации, с получением **C5** в виде коричневого твердого вещества. Выход: 756 г, 3,44 моль, 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.88 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.5, 2,5 Гц, 1H), 4.10 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1.51 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

### Стадия 2. Синтез 5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-карбонитрила (C6)

Эту реакцию проводили четырьмя параллельными партиями. 5-Гидроксипиридин-3-карбонитрил (112,6 г, 937,5 ммоль) и карбонат цезия (389 г, 1,19 моль) добавляли одной порцией в раствор **C5** (187,5 г, 852,1 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 л). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом. Этот цикл вакуумирования повторяли дважды, после чего ацетат палладия(II) (9,57 г, 42,6 ммоль) и 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен (20,2 г, 42,6 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Циклы вакуумирование-азот повторяли, как указано выше, и реакционную смесь затем перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционные смеси, полученные в результате после реакций, которые не завершились через 16 часов, обрабатывали дополнительно ацетатом палладия(II) (9,57 г, 42,6 ммоль) и 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроценом (20,2 г, 42,6 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение дополнительных 16 часов. В этот момент четыре реакционные смеси объединяли и

фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток растворяли в этилацетате (3 л) и затем разбавляли водой (6 л). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 минут, после чего слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 1 л). После промывки объединенных органических слоев насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 3 л) их сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в смеси *трет*-бутилметилового эфира (1 л) и петролейного эфира (2 л) при 25°C в течение 20 минут, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением **C6** (813 г) в виде твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением дополнительного количества **C6** (52 г) в виде коричневого твердого вещества. Суммарный выход: 865 г, 3,34 моль, 98%. ЖХ-МС  $m/z$  259,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8.73-8.64 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.56 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.06 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Гц, 1H), 4.14 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.50 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Стадия 3. Синтез 5-[(3-этокси-5-фтортиридин-2-ил)окси]тиридин-3-карбоксимидамида гидрохлоридной соли (C7)*

Раствор **C6** (919 г, 3,54 моль) в этилацетате (3 л) обрабатывали активированным углем (приблизительно 200 г) и затем перемешивали при 77°C в течение 3 часов. После фильтрования полученной смеси фильтрат концентрировали в вакууме с получением **C6** (894 г, 3,45 моль). Следующую реакцию затем проводили тремя параллельными партиями. Метоксид натрия (12,4 г, 230 ммоль) добавляли в имеющий температуру 0°C раствор **C6** (298 г, 1,15 моль) в метаноле (2 л). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и затем перемешивали при 25°C в течение 20 часов, после чего ее охлаждали до -40°C и обрабатывали хлоридом аммония (67,6 г, 1,26 моль). В этот момент реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 40 часов, после чего три партии объединяли и концентрировали в вакууме с получением **C7** в виде коричневой смолы (1,15 кг). Это вещество напрямую использовали на следующей стадии. ЖХ-МС  $m/z$  276,8  $[M+H]^+$ .

*Стадия 4. Синтез метил-2-{5-[(3-этокси-5-фтортиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-карбоксилата (C8)*

Эту реакцию проводили тремя параллельными партиями. 2-(Диметоксиметил)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-олат натрия (357 г, 1,80 моль) добавляли одной порцией в имеющий температуру 25°C раствор **C7** (с предыдущей стадии; 383 г,  $\leq 1,15$  моль) в метаноле (2,5 л). После перемешивания при 25°C в течение 16 часов две из трех реакций

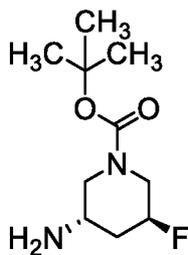
завершились по данным ЖХ-МС анализа. Третью реакционную смесь (реакция не завершилась) обрабатывали дополнительно 2-(диметоксиметил)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-олатом натрия (54,9 г, 277 ммоль), и перемешивание продолжали при 25°C в течение 6 часов. В этой точке три партии объединяли, разбавляли водой (8 л) и фильтровали. После промывки осадка на фильтре водой (2 x 2 л) его перемешивали в смеси метанола (1 л) и *трет*-бутил-метилового эфира (1 л) в течение 3 часов при 25°C, после чего суспензию фильтровали с получением **C8** в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,0 кг, 2,7 моль, 78% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  370,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9.54 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.63 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.55 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.05 (dd,  $J = 9,2, 2,5$  Гц, 1H), 4.16 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.51 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Стадия 5. Синтез 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиримидин-2-ил)окси]пиримидин-3-ил}тимидин-5-карбоновой кислоты (P2)*

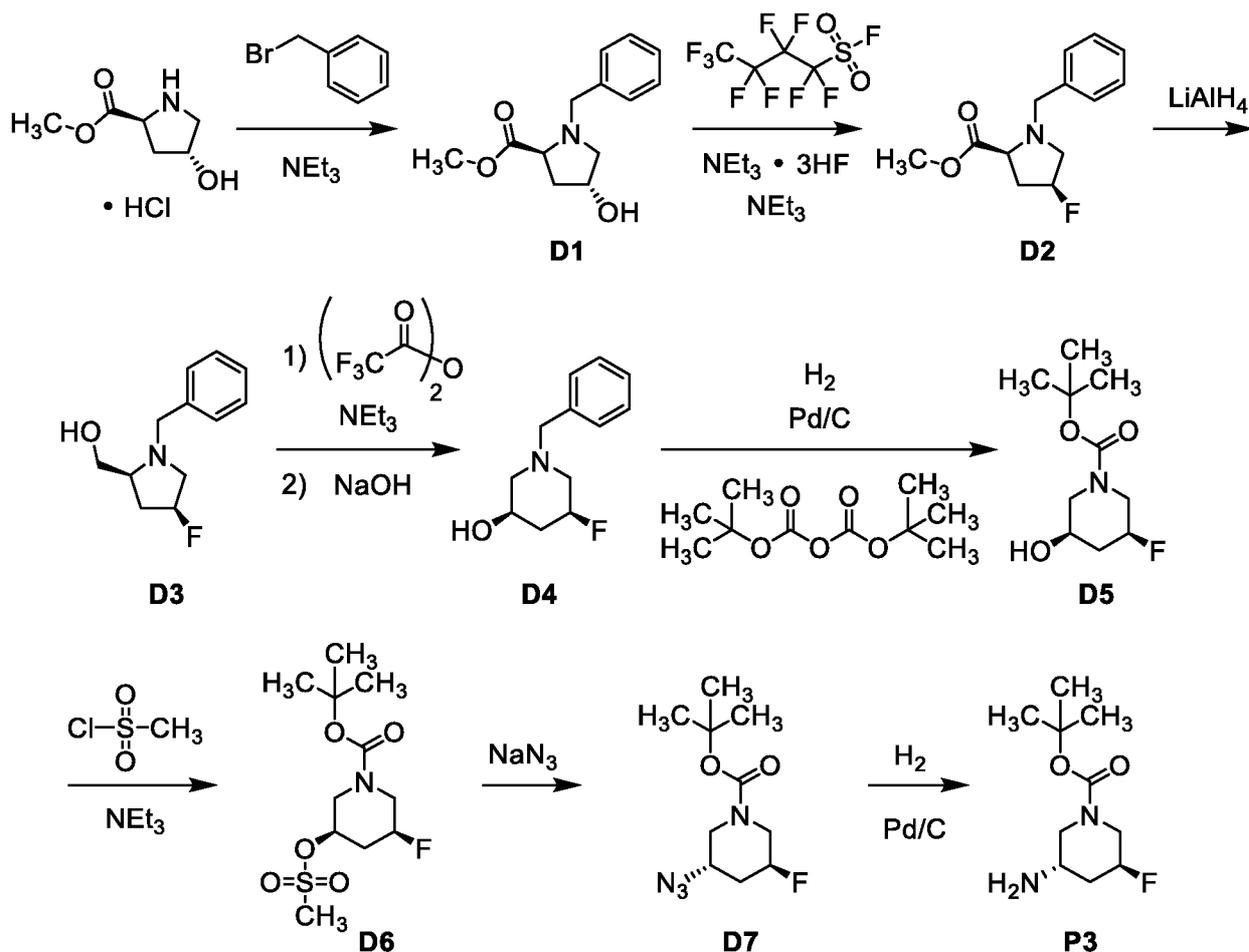
Суспензию **C8** (500 г, 1,35 моль) в метаноле (2 л) обрабатывали по каплям раствором гидроксида натрия (2 М; 1,01 л, 2,02 моль). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой (2 л). рН затем доводили до 3-4 добавлением по каплям соляной кислоты (1 М; приблизительно 1,5 л). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, и твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой (2 x 1 л) с получением **P2** в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 405 г, 1,14 моль, 84%. ЖХ-МС  $m/z$  356,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.39 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.65 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 7.71 (d, компонент АВ квартета,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7.68 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 9,8, 2,6$  Гц, 1H), 4.19 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1.36 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

### Получение P3

*трет*-Бутил-(3*S*,5*S*)-3-амино-5-фторпиримидин-1-карбоксилат (**P3**)



**P3**



Эту всю последовательность реакций проводили в большом масштабе. Как правило, перед реакциями, а также после добавления реагентов реакторы вакуумировали до  $\leq -0,07$  МПа и затем заполняли азотом до нормального давления. Этот процесс обычно повторяли 3 раза, и затем оценивали содержание кислорода, чтобы гарантировать, что оно составляет  $\leq 1,0\%$ . Для процессов гашения, экстракции и промывки органических слоев смеси обычно перемешивали в течение 15-60 минут и затем оставляли стоять в течение 15-60 минут, после чего слои разделяли.

*Стадия 1. Синтез метил-(2S,4R)-1-бензил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата (D1)*

Триэтиламин (93,55 кг, 924,5 моль) загружали в имеющую температуру 15°C-25°C смесь дихлорметана (968 кг) и метил-(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата гидрохлоридной соли (56,05 кг, 308,6 моль) со стандартной скоростью 80-120 кг/час. После перемешивания смеси в течение 10-20 минут добавляли бензилбромид (79,00 кг, 461,9 моль) со стандартной скоростью 20-30 кг/час. Реакционную смесь перемешивали при 15°C-25°C; через 12 часов отбирали образцы каждые 2-6 часов для анализа методом ВЭЖХ до тех пор, пока процент площади исходного вещества не станет

меньше 2% (условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% гептафтормасляной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10% В в течение 3 минут, затем от 10% до 40% В за 10 минут, затем от 40% до 90% В за 5 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания метил-(2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата: 3,8 минут.

Затем в реактор добавляли воду (280 кг) со стандартной скоростью 100-150 кг/час и при 15°C-25°C. Водный слой экстрагировали однократно дихлорметаном (372 кг, 281 л, 5 объемов); объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (93,0 кг) в воде (280 кг) и затем концентрировали при -0,08 МПа до объема 100-150 л, поддерживая температуру ниже 35°C. Тетрагидрофуран (497 кг) загружали в полученную смесь двумя порциями. Смесь снова концентрировали при -0,08 МПа до объема 100-150 л, поддерживая температуру ниже 35°C. Анализ Карла Фишера и отбор образцов для анализа на остаточный дихлорметан проводили, чтобы гарантировать, что содержание воды составляет  $\leq 0,30\%$ , и содержание остаточного дихлорметана составляет  $\leq 4\%$ . Полученный раствор доводили до 15°C-30°C с получением желтого раствора, содержащего **D1**. Выход: 136,8 кг раствора, содержащего **D1** (69,14 кг, 293,9 моль, 95%). ВЭЖХ чистота: 90% (условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания **D1**: 4,72 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.34-7.21 (m, 5H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 3.65 (d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (dd,  $J = 7,9, 7,8$  Гц, 1H), 3.32 (dd,  $J = 10,1, 5,7$  Гц, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.45 (dd,  $J = 10,2, 4,1$  Гц, 1H), 2.24 (ddd,  $J = 13,2, 7,7, 6,9$  Гц, 1H), 2.07 (ddd,  $J = 13,3, 8,0, 3,2$  Гц, 1H).

## *Стадия 2. Синтез метил-(2*S*,4*S*)-1-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксилата (D2)*

Раствор **D1** в тетрагидрофуране (128,4 кг, содержащий 64,90 кг, 275,8 моль **D1**) добавляли к реактор, содержащий тетрагидрофуран (575 кг) при 15°C-25°C. Триэтиламин (114,2 кг, 1129 моль) затем добавляли со стандартной скоростью добавления 35-45 кг/час. Триэтиламина тригидрофторид (66,70 кг, 413,7 моль) загружали в эту смесь, затем добавляли нонафторбутан-1-сульфонилфторид (128,0 кг, 423,7 моль) со стандартной скоростью 60-80 кг/час, и реакцию проводили при 15°C-25°C. Через 4 часа отбирали образцы реакционной смеси каждые 2-6 часов для анализа методом ВЭЖХ до тех пор, пока процент площади **D1** не станет менее 1% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат

аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания **D1**: 5,0 минут.

Смесь затем охлаждали до 10°C-15°C и добавляли воду (325 кг) со стандартной скоростью 100-120 кг/час, затем добавляли *трет*-бутил-метиловый эфир (240,5 кг) при 15°C-25°C. Органическую фазу промывали дважды раствором бикарбоната натрия (18,2 кг, 217 моль) в воде (198 кг) и затем промывали дважды раствором хлорида натрия (47,2 кг) в воде (130 кг). Ее затем концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до объема 150-200 л, поддерживая температуру ниже 45°C. После доведения полученной смеси до 20°C-30°C добавляли *трет*-бутил-метиловый эфир (123 кг, 166 л, 2,5 объема) и *n*-гептан (112 кг, 163 л, 2,5 объема). Полученную смесь фильтровали через силикагелевую колонку (112 кг силикагеля) до тех пор, пока не профильтровали все вещество. Реактор затем промывали *трет*-бутил-метиловым эфиром (481 кг, 10 объемов) и *n*-гептаном (444 кг, 10 объемов) при 20°C-30°C, и эту промывочную жидкость также фильтровали через силикагелевую колонку. Объединенные фильтраты элюировали через свежую колонку, содержащую силикагель (40 кг), и элюент концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до объема 80-100 л, поддерживая температуру ниже 45°C. Полученный раствор доводили до 20°C-30°C с получением желтого раствора, содержащего **D2**. Выход: 104,3 кг раствора, содержащего **D2** (52,64 кг, 221,8 моль, 80%). ВЭЖХ чистота: 83% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания **D2**: 7,34 минут. <sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.37-7.22 (m, 5H), 5.10 (br ddd,  $J = 54.8, 5, 5$  Гц, 1H), 4.03 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.65-2.42 (m, 2H), 2.29 (br ddd,  $J = 29.8, 14.8, 6,3$  Гц, 1H).

### Стадия 3. Синтез [(2*S*,4*S*)-1-бензил-4-фторпирролидин-2-ил]метанола (**D3**)

Тетрагидрофуран (352 кг) добавляли к алюмогидриду лития (8,20 кг, 216 моль) при 15°C-25°C под азотом. После окончания добавления смесь перемешивали в течение 10-15 минут, и азот барботировали в нижний вход в реактор в течение 3-5 минут. Смесь доводили до 8°C-15°C, и затем добавляли по каплям раствор **D2** в тетрагидрофуране (99,10 кг, содержащий 50,02 кг, 210,8 моль **D2**) со стандартной скоростью 35-45 кг/час при 8°C-15°C. После добавления одной трети субстрата реакцию смесь перемешивали в течение 0,5-1 часа, и затем отбирали образец для анализа. Дополнительное вещество не добавляли, пока не осталась  $\leq 10\%$  загрузки **D2**. По окончании добавления всего **D2** реакцию осуществляли при 8°C-15°C; через 1 час

отбирали образцы для ВЭЖХ анализа каждые 1-3 часа до тех пор, пока не осталось  $\leq 2\%$  **D2** (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge BEH C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания для **D2**: 7,5 минут.

Реакционную смесь затем гасили добавлением смеси воды (8,00 кг) и тетрагидрофурана (44,5 кг); эту смесь добавляли при 0°C-20°C со стандартной скоростью 6-8 кг/час. Раствор гидроксида натрия (1,40 кг, 35 моль) в воде (30,0 кг) затем загружали в смесь при 10°C-25°C со стандартной скоростью 10-20 кг/час. После этого добавления смесь перемешивали в течение 0,5-1 часа. Азот затем барботировали через нижний вход в реактор в течение 4-6 часов при 15°C-25°C. Смесь фильтровали, и собранное твердое вещество перемешивали с тетрагидрофураном (317 кг) при 15°C-25°C в течение 1-2 часов; эту смесь затем фильтровали. Объединенные фильтраты концентрировали до 1-1,2 объема при  $\leq -0,08$  МПа, поддерживая температуру ниже 45°C. 2-Метилтетрагидрофуран (388 кг) загружали в смесь порциями, поддерживая температуру ниже 45°C. После каждого добавления смесь перемешивали в течение 5-10 минут и затем концентрировали, как указано выше, до 1-1,2 объема. Отбор проб проводили, чтобы убедиться, что содержание остаточного тетрагидрофурана составляет  $\leq 2\%$ , и содержание воды (анализ Карла Фишера) составляет  $\leq 0,1\%$ . Полученную смесь доводили до 15°C-25°C и обрабатывали 2-метилтетрагидрофураном (43,0 кг); после перемешивания получили желтый раствор, содержащий **D3**. Выход: 102,7 кг раствора, содержащего **D3** (41,05 кг, 196,2 ммоль, 93%). ВЭЖХ чистота: 90% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge BEH C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания для **D3**: 5,38 минут. <sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*), характеристические пики:  $\delta$  7.37-7.23 (m, 5H), 5.05 (br ddd,  $J = 54.5, 4.7, 4.5$  Гц, 1H), 4.04 (d,  $J = 13.3$  Гц, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.33 (d,  $J = 13.3$  Гц, 1H), 3.23 (br dd,  $J = 18.5, 11.7$  Гц, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.63 (br d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 2.49-2.10 (m, 3H).

#### *Стадия 4. Синтез (3R,5S)-1-бензил-5-фторпиперидин-3-ола (D4)*

Раствор **D3** в 2-метилтетрагидрофуране (102,6 кг, содержащий 41,03 кг, 196,1 моль **D3**) добавляли к 2-метилтетрагидрофурану (160 кг) при 15°C-25°C. Трифторуксусный ангидрид (42,20 кг, 200,9 моль) затем добавляли со стандартной скоростью 35-45 кг/час, затем добавляли триэтиламин (61,1 кг, 604 моль) со стандартной

скоростью 35-45 кг/час. Температуру реакционной смеси поддерживали при 15°C-25°C в течение 1 часа, затем поднимали до 77°C-82°C. Через 12 часов отбирали образцы реакционной смеси каждые 1-12 часов для ВЭЖХ анализа, пока процент площади **D3** не составил  $\leq 3\%$  (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge BEH C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания для **D3**: 5,8 минут.

В это время реакционную смесь охлаждали до 10°C-20°C и обрабатывали раствором гидроксида натрия (3,30 кг, 82 моль) в воде (41,1 кг) со стандартной скоростью 34-45 кг/час, поддерживая температуру 10°C-30°C. После окончания добавления смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего ее промывали раствором хлорида натрия (23,1 кг) в воде (82,2 кг) при 15°C-30°C. Водный слой экстрагировали однократно *трет*-бутил-метиловым эфиром (150 кг, 203 л, 5 объемов) при 15°C-30°C, и объединенные органические слои концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до 1-1,2 объема, поддерживая температуру ниже 45°C. Смесь промывали дважды водой (162 кг) при 15°C-30°C, и отбирали образец органической фазы для анализа на триэтиламин, чтобы убедиться, что уровень триэтиламина составляет  $\leq 3\%$ . Ее затем концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до 1-1,2 объема, поддерживая температуру ниже 45°C. Добавляли тетрагидрофуран (110 кг), и полученную смесь снова концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до 1-1,2 объема, поддерживая температуру ниже 45°C. Полученное вещество охлаждали до 20°C-30°C с получением темно-коричневого раствора, содержащего **D4**. Выход: 153,5 кг раствора, содержащего **D4** (36,50 кг, 174,4 ммоль, 89%). ВЭЖХ чистота: 85% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge BEH C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания для **D4**: 5,88 минут. <sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.36-7.23 (m, 5H), 4.84-4.66 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.69 (dd,  $J = 11.5, 5.0$  Гц, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 1H).

*Стадия 5. Синтез трет-бутил-(3S,5R)-3-фтор-5-гидрокситеридин-1-карбоксилата (D5)*

Смесь **D4** в тетрагидрофуране (содержащую 30,03 кг, 143,5 моль **D4**), тетрагидрофуран (218 кг) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (47,10 кг, 215,8 моль) при 15°C-30°C продували азотом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,2-0,3 МПа, затем вентилировали до 0,02-0,05 МПа. Эту процедуру продувки и вентилирования

повторяли 5-8 раз. Палладий на угле (10%, 3,00 кг) загружали в реактор при 15°C-30°C, и воронку для добавления твердого вещества затем промывали водой (0,26 кг). Реакционную смесь продували азотом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,1-0,2 МПа, затем вентилировали до 0,02-0,05 МПа при 15°C-30°C; эту процедуру продувки и вентилирования повторяли 5-8 раз. Идентичный протокол продувки-вентилирования затем проводили с использованием водорода. После последней замены на водород давление водорода увеличивали до 0,1-0,2 МПа. Реакционную смесь затем заменяли азотом дважды каждые 1-3 часа и продували водородом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,1-0,2 МПа с последующим вентилированием до 0,02-0,05 МПа. После замены давление водорода увеличивали до 0,1-0,2 МПа, и реакционную смесь поддерживали при температуре 20°C-30°C. Через 8 часов отбирали образцы реакционной смеси для ВЭЖХ анализа каждые 1-12 часов, пока уровень **D4** не составил  $\leq 1,0\%$  (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XSelect Phenyl-Hexyl, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: от 5% до 35% В за 15 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин).

Смесь затем продували азотом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,2-0,3 МПа и вентилировали до 0,02-0,05 МПа при 15°C-30°C; этот цикл повторяли не менее 9 раз. Реакционную смесь пропускали через нутч-фильтр из нержавеющей стали при 20°C-30°C, и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (26,6 кг, 29,9 л, 1 объем); объединенные фильтраты пропускали через фильтр, заполненный силикагелем (15,1 кг), и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (52,7 кг, 59,3 л, 2 объема). Эти объединенные фильтраты пропускали через встроенный фильтр при 15°C-30°C и концентрировали при  $\leq -0,08$  МПа до 1,1-1,4 объема, поддерживая температуру ниже 45°C. Полученную смесь обрабатывали *n*-гептаном (102 кг) при 15°C-45°C и перемешивали в течение 10 минут, после чего отбирали образцы смеси, чтобы убедиться, что остаточный тетрагидрофуран составляет  $< 8\%$ . Добавляли тетрагидрофуран (6,90 кг) и *n*-гептан (101 кг) при 15°C-45°C, и смесь нагревали до 50°C-55°C, затем охлаждали до 18°C-25°C и перемешивали в течение 1 часа. Затравочные кристаллы **D5** (0,06 кг; см. происхождение ниже) загружали в эту смесь, и ее затем перемешивали в течение 1-2 часов, поддерживая температуру 18°C-25°C. Перемешивание продолжали при 15°C-20°C в течение 8-12 часов для кристаллизации. Азот барботировали из нижнего входа в реактор каждые 2-3 часа, чтобы осуществить

концентрирование. Смесь затем фильтровали, используя нутч-фильтр из нержавеющей стали; осадок на фильтре промывали смесью *n*-гептана (20,4 кг) и тетрагидрофурана (0,81 кг) и затем сушили при 20°C-30°C, пока анализ образцов не показал уровень остаточного тетрагидрофурана  $\leq 720$  м.д. и уровень остаточного *n*-гептана  $\leq 5000$  м.д. Продукт **D5** был получен в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 12,15 кг, 97,5% по результатам анализа; скорректированная масса: 11,84 кг, 54,00 моль. Дополнительное вещество, выделенное из маточной жидкости: 5,17 кг, 23,6 ммоль. Суммарный выход: 54%. ВЭЖХ чистота: 94% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XSelect Phenyl-Hexyl, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: от 5% до 35% В за 15 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания для **D5**: 12,58 минут. <sup>1</sup>H ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4.69 (br d,  $J_{\text{HF}} = 47,2$  Гц, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 3H), 2.64-2.44 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Получение затравочного кристалла **D5**: Реакцию гидрирования **D4** в меньшем масштабе проводили, как указано выше; после удаления палладия на угле полученный раствор **D5** в тетрагидрофуране концентрировали до приблизительно 1-1,2 объема (в расчете на количество использованного **D4**). Полученную смесь обрабатывали тетрагидрофураном (0,2 объема) и *n*-гептаном (15 объемов), нагревали до 50°C-55°C и затем оставляли охлаждаться до 15°C-20°C. После перемешивания суспензии в течение 6-8 часов ее фильтровали с получением **D5** в виде твердого вещества; это вещество использовали в качестве затравочных кристаллов.

*Стадия*                      *б.*                      *Синтез*                      *трет-бутил-(3S,5R)-3-фтор-5-[[метилсульфонил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (D6)*

Дихлорметан (229 кг) загружали в реактор при 15°C-25°C, затем добавляли **D5** (17,40 кг; скорректированные после анализа результаты: 16,96 кг, 77,35 моль); азот затем барботировали через нижний вход. Триэтиламин (9,80 кг, 96,8 моль) добавляли при 15°C-25°C, после чего реакционную смесь охлаждали до 0°C-5°C. Поддерживая температуру смеси 0°C-10°C, добавляли метансульфонилхлорид (10,18 кг, 88,88 моль), и реакцию проводили при 0°C-10°C. Через 1 час отбирали образцы каждые 1-3 часа, пока процент площади **D5** не составил менее 1% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания для **D5**: 4,31 минут.

В этой точке воду (52,0 кг) загружали в смесь при 0°C-5°C со стандартной скоростью 20-38 кг/час. Водную фазу полученной смеси экстрагировали дихлорметаном (70,4 кг, 53,1 л, 3 объема) при 0°C-10°C, и объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (4,30 кг) в воде (17,4 кг) при 0°C-15°C и затем концентрировали при  $\leq -0,09$  МПа до 2-3 объемов, поддерживая температуру ниже 30°C. Остаток разбавляли *трет*-бутил-метиловым эфиром (128 кг) порциями при 0°C-30°C, и затем смесь концентрировали при  $\leq -0,09$  МПа до 2-3 объемов, поддерживая температуру ниже 30°C. *трет*-Бутил-метиловый эфир (65,0 кг) снова загружали в смесь порциями при 0°C-30°C, и смесь снова концентрировали при  $\leq -0,09$  МПа до 2-3 объемов, поддерживая температуру ниже 30°C. Этот протокол повторяли до тех пор, пока остаточный уровень дихлорметана не составил  $\leq 2\%$ . Смесь затем нагревали до 35°C-40°C и добавляли *n*-гептан (116 кг) со стандартной скоростью 40-60 кг/час, после чего смесь медленно охлаждали до 0°C-10°C со стандартной скоростью 10°C-15°C/час. Ее затем перемешивали при 0°C-10°C в течение 2 часов. Полученный фильтрованием осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (22,5 кг) и затем сушили при 35°C-40°C в потоке азота. Полученное твердое вещество смешивали с *трет*-бутил-метиловым эфиром (59,4 кг) при 15°C-30°C и затем нагревали до 35°C-40°C. Добавляли *n*-гептан (119 кг) при 35°C-40°C со стандартной скоростью 40-60 кг/час, и полученную смесь медленно охлаждали до 0°C-10°C со стандартной скоростью 10°C-15°C/час. После перемешивания смеси при 0°C-10°C в течение 2 часов ее фильтровали, и осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (23,6 кг). Собранное твердое вещество сушили при 35°C-40°C до тех пор, пока уровень остаточного *трет*-бутил-метилового эфира не составил  $\leq 5000$  м.д., уровень остаточного *n*-гептана не составил  $\leq 5000$  м.д., и анализ Карла Фишера не выявил содержание воды  $\leq 0,1\%$ . Полученное вещество охлаждали до 15°C-30°C с получением **D6** в виде белого твердого вещества. Выход: 19,35 кг, 98,3% по результатам анализа; скорректированная масса: 19,02 кг, 63,97 моль, 83%. ВЭЖХ чистота: 99% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания для **D6**: 4,98 минут. <sup>1</sup>Н ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4.79-4.52 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.36-2.11 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

*Стадия 7. Синтез трет-бутил-(3S,5S)-3-азидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (D7)*

*N,N*-Диметилформамид (174 кг) и **D6** (18,45 кг; скорректировано по анализу 18,14

кг, 61,01 моль) загружали в реактор и перемешивали при 15°C-30°C до получения раствора, после чего добавляли азид натрия (6,05 кг, 93,1 моль) при 15°C-30°C. Реакционную смесь нагревали до 78°C-88°C со стандартной скоростью 20°C-35°C/час и затем оставляли реагировать при 78°C-88°C. Через 6-12 часов отбирали образцы реакционной смеси каждые 2-8 часов для ВЭЖХ анализа, пока процент площади **D6** не составил менее 0,5% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания для **D6**: 6.4 минут.

После охлаждения смеси до 10°C-20°C добавляли *трет*-бутил-метиловый эфир (68,7 кг) и воду (185 кг) со стандартной скоростью 35-85 кг/час, и перемешивание продолжали в течение 10-20 минут. Смесь фильтровали, и водный слой из фильтрата экстрагировали *трет*-бутил-метиловым эфиром (2 x 69 кг, 93 л, 5 объема). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 56 кг, 56 л, 3 объема) с получением **D7** в виде светло-желтого раствора в *трет*-бутил-метиловом эфире. Выход: 185,4 кг; раствор в *трет*-бутил-метиловом эфире, который предположительно содержит 14,90 кг, 61,01 моль **D7**, 100%. ВЭЖХ чистота: 80% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Время удерживания для **D7**: 8,37 минут.

*Стадия 8. Синтез трет-бутил-(3S,5S)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (P3)*

Метанол (30,2 кг) и **D7** (185,4 кг раствор в *трет*-бутил-метиловом эфире с предыдущей стадии; который предположительно содержит 61,01 ммоль **D7**) загружали в реактор при 15°C-30°C. Смесь продували азотом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,2-0,3 МПа, затем вентилировали до 0,02-0,05 МПа; эту операцию продувки/вентилирования проводили 5-8 раз, пока содержание кислорода не составило менее 1,0%. Добавляли палладий на угле (10%, 0,95 кг) при 15°C-30°C, после чего воронку для добавления промывали водой (0,15 кг). Полученную смесь продували азотом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,2-0,3 МПа, затем вентилировали до 0,02-0,05 МПа при 15°C-30°C. Эту процедуру продувки/вентилирования повторяли не менее 9 раз. Такую же процедуру затем проводили 5-8 раз, используя водород вместо азота. Реакционную смесь затем продували водородом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,1-0,2 МПа и

оставляли реагировать при 20°C-30°C. Водород заменяли дважды каждые 1-3 часа следующим образом: смесь продували водородом через находящуюся под нижней поверхностью трубу до 0,1-0,2 МПа, затем вентилировали до 0,02-0,05 МПа и в конце продували водородом до 0,1-0,2 МПа. Через 6-12 часов при 20°C-30°C отбирали образцы реакционной смеси каждые 3-12 часов для ВЭЖХ анализа, пока процент площади **D7** не составил  $\leq 1,0\%$  (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин). Типичное время удерживания для **D7**: 8,6 минут.

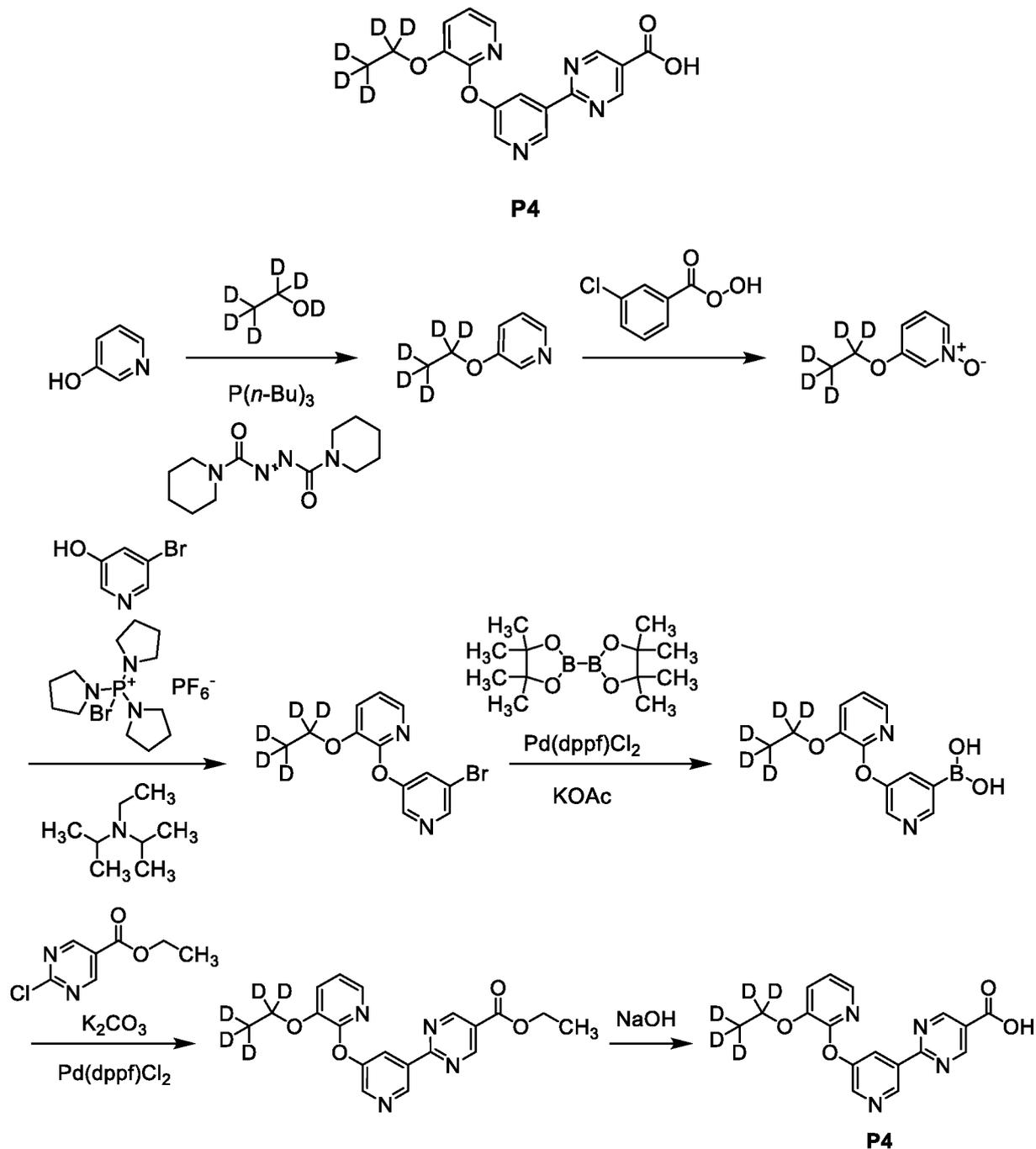
Реакционную смесь затем продували азотом до 0,2-0,3 МПа и вентилировали до 0,02-0,05 МПа при 15°C-30°C. Эту процедуру продувки/вентилирования повторяли не менее 9 раз. После фильтрования при 20°C-30°C с последующей промывкой осадка на фильтре *трет*-бутил-метиловым эфиром (30,0 кг, 40,5 л, 2 объема относительно **D6**) получили фильтрат, который концентрировали при -0,08 МПа до объема 20-30 л, поддерживая температуру ниже 40°C. Добавляли *n*-гептан (25,0 кг) при 15°C-30°C, и полученную смесь концентрировали таким же образом до объема 19-30 л. Снова добавляли *n*-гептан (25,0 кг), и концентрирование проводили таким же образом до объема 35-40 л; эту смесь нагревали до 40°C-50°C, перемешивали при этой температуре в течение 1 to 2 часов и фильтровали при 48°C-53°C. Собранное твердое вещество сушили при 35°C-45°C в потоке азота. Через 6-12 часов отбирали образцы вещества для анализа каждые 2-12 часов, пока уровень остаточного *трет*-бутил-метилового эфира не составил  $\leq 5000$  м.д., уровень остаточного *n*-гептана не составил  $\leq 5000$  м.д., и уровень остаточного метанола не составил  $\leq 3000$  м.д. Твердое вещество затем охлаждали до 15°C-30°C, просеивали до однородности продукта и растворяли в дихлорметане (187 кг) при 20°C-30°C. После перемешивания в течение 1-2 часов раствор фильтровали, и органический слой концентрировали при -0,08 МПа до объема 25-35 л, поддерживая температуру ниже 40°C. Полученную смесь разбавляли *n*-гептаном (3 объема) и концентрировали до объема 18-22 л (приблизительно 3 объема); эту операцию повторяли в сумме три раза, осуществляя замену дихлорметана *n*-гептаном. Полученную смесь оставляли перемешиваться и кристаллизоваться при 20°C-30°C; ее затем фильтровали с выделением **P3** в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 5,60 кг, 98% по результатам анализа; скорректированная масса: 5,48 кг, 25,1 моль, 41% за 2 стадии. ВЭЖХ чистота: 99% (Условия ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge ВЕН С18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% ацетата аммония; подвижная фаза В:

ацетонитрил; градиент: от 20% до 95% В за 10 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин).  
 Время удерживания для **P3**: 4,93 мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, хлороформ-*d*),  
 характеристические пики:  $\delta$  4.78 (br d,  $J_{\text{HF}} = 46,7$  Гц, 1H), 4.27-3.91 (m, 2H), 3.21-3.11 (m,  
 1H), 3.02-2.84 (m, 1H), 2.62-2.35 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

### Получение P4

2-(5-((3-(Этоксид<sub>5</sub>)тиридин-2-ил)окси)тиридин-3-ил)тиримидин-5-карбоновая кислота

(P4)



Стадия 1. Синтез 3-(этоксид<sub>5</sub>)тиридина

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример получения партии следующий: Три-*n*-бутилфосфин (8,40 мл, 33,6 ммоль, 2,0 эквив.) добавляли в раствор 3-гидроксипиридина (1600 мг, 16,8 ммоль, 1,0 эквив.) и этанола-*d*<sub>6</sub> (1,18 мл, 20,2 ммоль, 1,2 эквив.) в тетрагидрофуране (60 мл) при 25°C. Затем добавляли 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (8490 мг, 33,6 ммоль, 2,0 эквив.), и желтый раствор перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, в фильтрат добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO 80 г, 3% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Объединенные партии дали выход 3,70 г (86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8.19 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H).

*Стадия 2. Синтез 3-(этокси-*d*<sub>5</sub>)пиридин-1-оксида*

*мета*-Хлорпероксибензойную кислоту (7620 мг, 37,5 ммоль, 1,3 эквив.) добавляли в раствор 3-(этокси-*d*<sub>5</sub>)пиридина (3700 мг, 28,9 ммоль, 1,0 эквив.) в дихлорметане (150 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 суток. Добавляли водный тиосульфат натрия (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан-10:1 дихлорметан:метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2500,0 мг, 60,1%) в виде красного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 7.93-8.00 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 6,4 Гц, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 0,7 Гц, 1H).

*Стадия 3. Синтез 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-(этокси-*d*<sub>5</sub>)пиридина*

Диизопропилэтиламин (11,3 мл, 65,0 ммоль, 3,75 эквив.) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (10,5 г, 22,5 ммоль, (1,3 эквив.) добавляли в перемешиваемый раствор 3-(этокси-*d*<sub>5</sub>)пиридин-1-оксида (2500 мг, 17,3 ммоль, 1,0 эквив.) и 3-бром-5-гидроксипиридина (3020 мг, 17,3 ммоль, 1,0 эквив.) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и растворяли в дихлорметане (150 мл). Органический слой промывали 1 н. гидроксидом натрия (150 мл), водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с получением масла. Это неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир-80:20 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта (3600,0 мг, 69,2%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 8.48 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8.44 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.9, 4,9$  Гц, 1H).

*Стадия 4. Синтез (5-((3-(этокси- $d_5$ )тиридин-2-ил)окси)тиридин-3-ил)бороновой кислоты*

Бис(пинаколато)дибор (3800 мг, 15,0 ммоль, 1,2 эквив.), ацетат калия (3670 мг, 37,4 ммоль, 3,0 эквив.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ; 456 мг, 0,62 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли в раствор 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-(этокси- $d_5$ )пиридина (3740 мг, 12,5 ммоль, 1,0 эквив.) в диоксане (120 мл). Полученную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза и затем перемешивали при 100°C под  $\text{N}_2$  в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали, и остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (7000,0 мг) в виде коричневого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии. МС (ЭРИ+) 265,8 (M+H).

*Стадия 5. Синтез этил-2-(5-((3-(этокси- $d_5$ )тиридин-2-ил)окси)тиридин-3-ил)тиримидин-5-карбоксилата*

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример получения партий следующий: Этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (1000 мг, 5,4 ммоль, 1,5 эквив.), карбонат калия (980 мг, 7,1 ммоль, 2,0 эквив.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) комплекс с дихлорметаном (130 мг, 0,18 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли в раствор (5-((3-(этокси- $d_5$ )пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (1880 мг, 3,6 ммоль, 1,0 эквив.) в диоксане (25 мл) и воде (2,5 мл). Полученную смесь продували азотом и затем перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали рассолом (2 x 100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат; 70:30) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Объединенные партии дали выход 2,3 г (50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 9.57 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.68 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.61 (dd,  $J = 2.6, 1,8$  Гц, 1H), 7.73 (dd,  $J = 4.8, 1,6$  Гц, 1H), 7.28-7.28 (m, 1H),

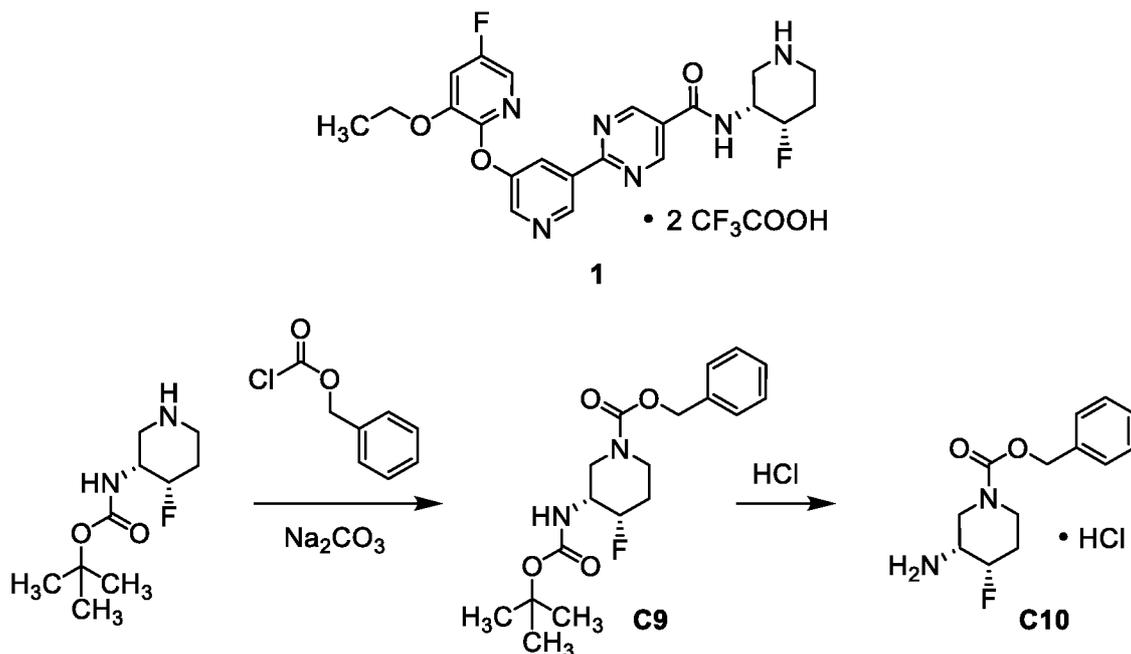
7.04 (dd,  $J = 8.1, 4.9$  Гц, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 4.48 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Гц, 4H). МС (ES+) 372,1 (M+H).

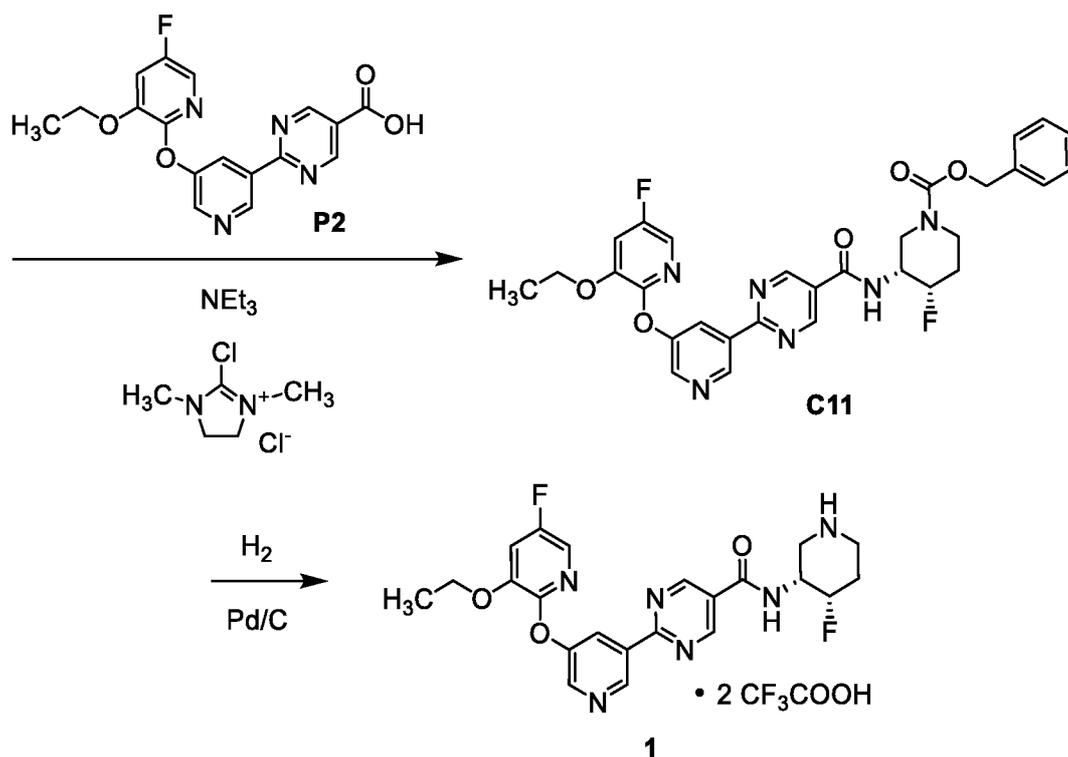
*Стадия 6: 2-(5-((3-(Этоксид<sub>5</sub>)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота (P4)*

Реакцию проводили двумя параллельными партиями; пример получения партий следующий: Гидроксид натрия (1080 мг, 26,9 ммоль, 5,0 эквив.) добавляли в раствор этил-2-(5-((3-(этоксид<sub>5</sub>)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (2000 мг, 5,4 ммоль, 1,0 эквив.) в тетрагидрофуране (70 мл) и воде (35 мл) при 15°C. Полученный раствор перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана. Водную смесь подкисляли до pH 4 4М соляной кислотой, разбавляли водой (50 мл) и перемешивали при 15°C в течение 20 минут. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (3x10 мл) и сушили с получением 2-(5-((3-(этоксид<sub>5</sub>)пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты в виде зеленого твердого вещества. Объединенные партии дали выход 1,28 г (60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 9.41 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H), 9.33 (s, 2H) 8.67 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1 H), 8.33-8.41 (m, 1H) 7.70 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Гц, 1H), 7.19 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Гц, 1H). МСВР (ВП) (времяпролетная масс-спектрометрия высокого разрешения) 344,1402 (M+H).

### Пример 1

*2-{5-[(3-Этоксид-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид соль бис(трифторацетат) (1)*





*Стадия 1. Синтез бензил-(3R,4S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (C9)*

Бензилхлорформиат (0,116 мл, 0,813 ммоль) добавляли в имеющую 0°C смесь трет-бутил-[(3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,69 ммоль) и карбоната натрия (146 мг, 1,38 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение трех суток. Ее затем обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C9** в виде бесцветного масла (290 мг). Это вещество содержало примеси по результатам <sup>1</sup>H ЯМР анализа, но его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), характеристические пики: δ 4.95-4.76 (m, 2H), 3.87-3.68 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

*Стадия 2. Синтез бензил-(3R,4S)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата гидрохлоридной соли (C10)*

Смесь **C9** (с предыдущей стадии; 290 мг, ≤0,69 ммоль) и хлористого водорода (4 М раствор в 1,4-диоксане; 6,0 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 часа, после чего ее концентрировали в вакууме с получением **C10** в виде белого твердого вещества. Выход: 200 мг, 0,69 ммоль, количественный за 2 стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, оксид

дейтерия)  $\delta$  7.48-7.33 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 5.11 (br d,  $J_{\text{HF}} = 48$  Гц, 1H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H).

*Стадия 3. Синтез бензил-(3R,4S)-3-[(2-{5-[(3-этокси-5-фторпиримидин-2-ил)окси]пиримидин-3-ил}пиримидин-5-ил)карбонил]амино}-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (C11)*

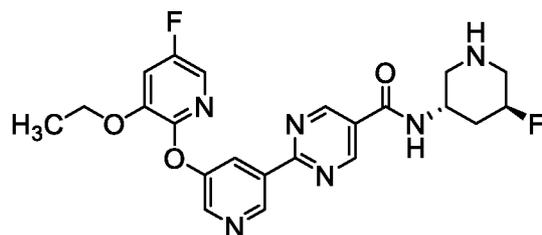
В имеющий температуру 25°C раствор **P2** (50,0 мг, 0,140 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (3,0 мл) добавляли **C10** (48,6 мг, 0,168 ммоль), триэтиламин (58,7 мкл, 0,421 ммоль) и 2-хлор-1,3-диметил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-ия хлорид (71,2 мг, 0,421 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в течение 1 часа ее разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (элюент: 9:1 этилацетат/петролейный эфир) получили **C11** в виде желтого твердого вещества. Выход: 80,0 мг, 0,135 ммоль, 96%. ЖХ-МС  $m/z$  591,2 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиримидин-2-ил)окси]пиримидин-3-ил}-N-[(3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида соли бис(трифторацетат) (1)*

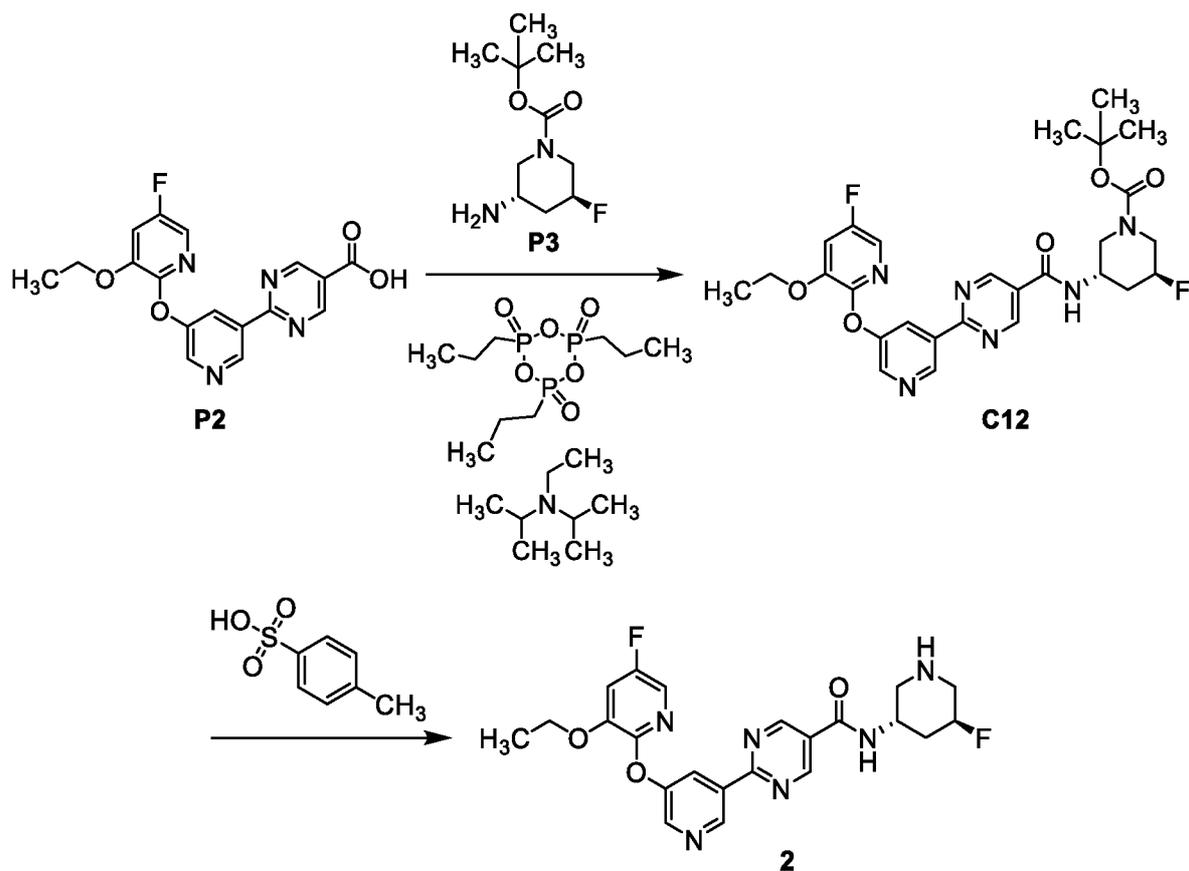
10%-ный палладий на углеводе (60,0 мг) добавляли в раствор **C11** (60,0 мг, 0,102 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), после чего смесь дегазировали под вакуумом и затем продували водородом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в сумме три раза. Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 2 часов при 25°C, и в это время ее объединяли с аналогичной реакционной смесью, полученной в результате реакции с использованием **C11** (20,0 мг, 33,9 мкмоль), и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 14% до 44% В) с получением 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиримидин-2-ил)окси]пиримидин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида соли бис(трифторацетат) в виде желтой смолы. Суммарный выход: 28,1 мг, 41,1 мкмоль, 30%. ЖХ-МС  $m/z$  457,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), характеристические пики:  $\delta$  9.52 (br s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.78-8.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Гц, 1H), 4.99 (br d,  $J_{\text{HF}} = 50$  Гц, 1H), 4.91-4.70 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 2.41-2.09 (m, 2H), 1.48 (t,  $J = 6.9$  Гц, 3H).

### Пример 2

2- $\{5-[(3\text{-Этокси-5-фтортиридин-2-ил)окси}]тиридин-3-ил\}$ - $N-[(3S,5S)\text{-5-фтортиперидин-3-ил}]$ тиримидин-5-карбоксамид (2)



2



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S,5S)-3- $\{[(2\text{-}\{5-[(3\text{-этокси-5-фтортиридин-2-ил)окси}]тиридин-3-ил\}$ тиримидин-5-ил)карбонил]амино\}-5-фтортиперидин-1-карбоксилата (C12)

*N,N*-Диизопропилэтиламин (2,79 мл, 16,0 ммоль) и **P3** (500 мг, 2,29 ммоль) добавляли в имеющий комнатную температуру раствор **P2** (816 мг, 2,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). После охлаждения полученного раствора до 0°C добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфин-2,4,6-триоксид (ТЗР; 50% раствор в этилацетате; 1,6 мл, 2,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХ-МС анализ в этой точке показал присутствие **C12**: ЖХ-МС  $m/z$  557,4  $[M+H]^+$ . Реакционную смесь распределяли между водой и

этилацетатом, и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали дважды водой, один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C12** в виде желтого твердого вещества. Выход: 1,00 г, 1,80 ммоль, 79%.

*Стадия 2. Синтез 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид (2)*

*пара*-Толуолсульфоновой кислоты моногидрат (684 мг, 3,60 ммоль) добавляли в раствор **C12** (1,00 г, 1,80 ммоль) в этилацетате (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре до получения раствора. После перемешивания реакционной смеси при температуре дефлегмации в течение 2 часов и затем при комнатной температуре в течение 2 часов растворитель декантировали из полученной смолы, и смолу растирали четыре раза с этилацетатом и дважды с гептаном. Полученное твердое вещество распределяли между этилацетатом и 1 М водным раствором гидроксида натрия, и водный слой экстрагировали четыре раза этилацетатом; объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное вещество растворяли в этилацетате (приблизительно 70 мл) при температуре дефлегмации и обрабатывали гептаном (300 мл) до тех пор, пока смесь не стала слегка мутной, после чего смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. После фильтрования, затем промывки осадка на фильтре смесью 1:1 этилацетат/гептан получили 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. Выход: 580 мг, 1,27 ммоль, 71%. ЖХ-МС  $m/z$  457,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.63 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.59 (br d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8.35 (dd,  $J = 2,7, 1,7$  Гц, 1H), 7.71 (d, половина АВ квартета,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7.68 (dd, компонент системы АВХ,  $J = 9,8, 2,7$  Гц, 1H), 4.82 (br d,  $J_{HF} = 48$  Гц, 1H), 4.20 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.5-2.43 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 1H), 1.37 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

### **Пример 3**

*2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид, соль бис(трифторацетат) (3)*



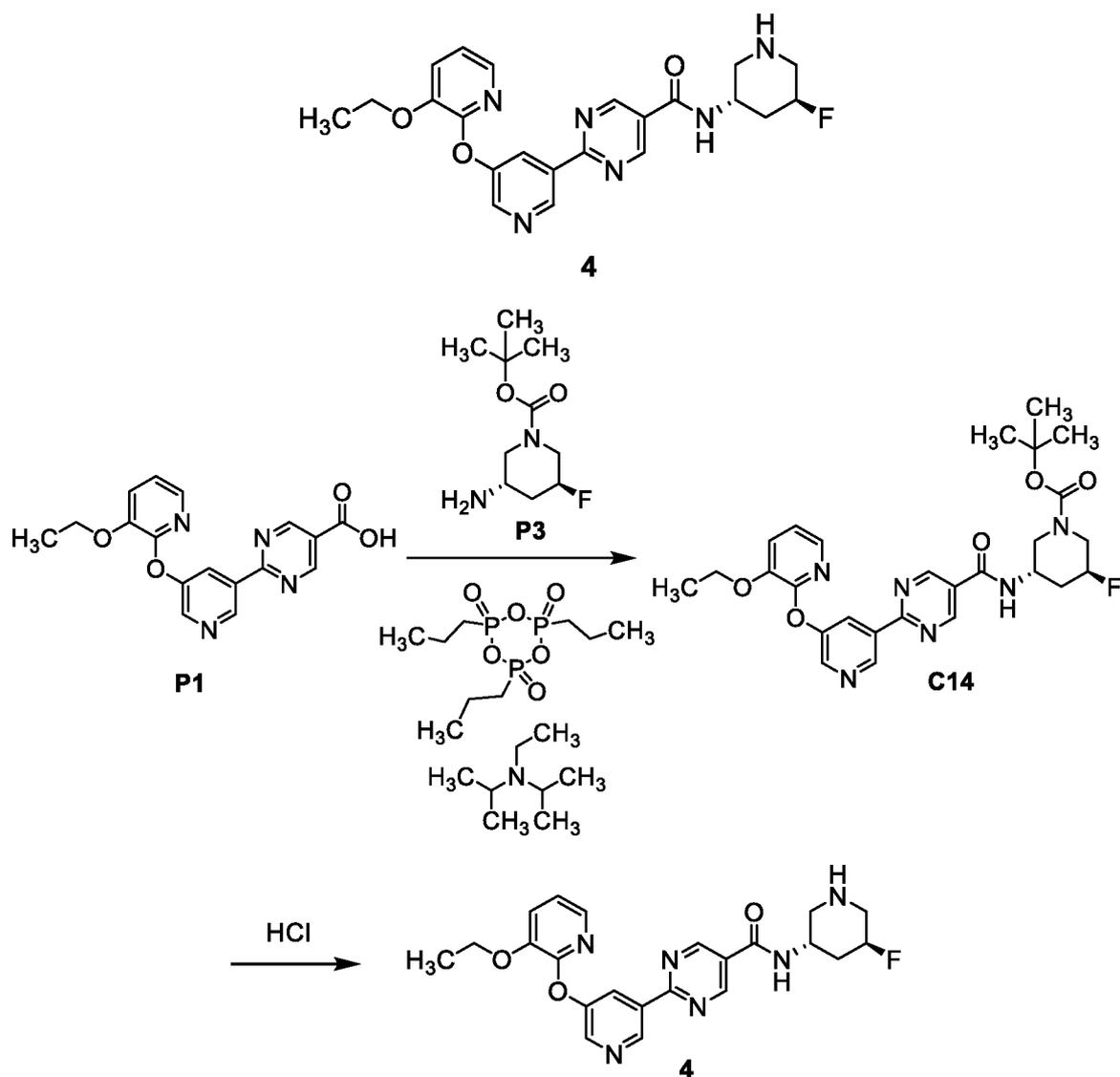
В раствор **C13** (60,0 мг, 0,105 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 10%-ный палладий на угле (60,0 мг), после чего смесь дегазировали под вакуумом и затем продували водородом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в сумме три раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 5 часов при 25°C, и затем объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием **C13** (20,0 мг, 34,9 мкмоль). После фильтрования этой смеси фильтрат концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Колонка: УМС-Actus Triart C18, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 24% до 64% В). 2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в форме свободного основания был получен в виде белого твердого вещества. Суммарный выход 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в форме свободного основания: 12 мг, 27 мкмоль, 19%. ЖХ-МС  $m/z$  439,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.52 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.65 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 7.70 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.02 (dd,  $J = 7,9, 4,9$  Гц, 1H), 6.68 (br d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4.93 (br d,  $J_{\text{HF}} = 49$  Гц, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.10 (dd,  $J = 12,1, 4,5$  Гц, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.50 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в форме свободного основания (12 мг, 27 мкмоль) растворяли в водном растворе трифторуксусной кислоты (0,1% трифторуксусной кислоты в воде; 12 мл) и лиофилизировали в течение 16 часов с получением 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид, бис(трифторацетат) в форме соли в виде желтой смолы. Суммарный выход 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид соли бис(трифторацетат): 12,9 мг, 19,4 мкмоль, 14%. ЖХ-МС  $m/z$  439,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10.56-10.28 (br s, 1H), 9.80-9.55 (br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.09 (br s, 1H), 8.86 (br d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 8.77 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7.72 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Гц, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8,0, 4,9$  Гц, 1H), 4.97 (br d,  $J_{\text{HF}} = 49$  Гц, 1H), 4.96-4.78 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 3H), 2.42-2.11 (m, 2H), 1.50 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

#### Пример 4

2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-

## ил]тиримидин-5-карбоксамид (4)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3*S*,5*S*)-3-[(2-{5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-ил)карбонил]амино}-5-фтортиридин-1-карбоксилата (C14)

*N,N*-Диизопропилэтиламин (53,1 мл, 305 ммоль) и **P3** (9,50 г, 43,5 ммоль) добавляли в раствор **P1** (14,7 г, 43,4 ммоль) в ацетонитриле (210 мл). Смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли шприцем 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (ТЗР; 50% раствор в этилацетате; 30,5 мл, 51,2 ммоль) в течение приблизительно 4 минут. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 45 минут ледяную баню удаляли, и реакционную смесь оставляли доходить до комнатной температуры при перемешивании в течение 17 часов. Ее затем концентрировали в вакууме, остаток распределяли между водой и этилацетатом, и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия; осадок, который появился во время промывки насыщенным водным раствором хлорида натрия, удаляли фильтрованием и не выбирали. Слой насыщенного водного хлорида натрия экстрагировали один раз этилацетатом, и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси метилхлорида и метанола и предварительно адсорбировали на силикагеле. Проводили хроматографию на силикагеле (градиент: от 30% до 100% этилацетата в гептане), и было определено, что продукт имеет ограниченную растворимость в элюенте этилацетат/гептан. Эта очистка привела к получению **C14** в виде не совсем белого твердого вещества. Выход: 19,1 г, 35,5 ммоль, 82%. ЖХ-МС  $m/z$  539,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9.48 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.63 (d,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8.55 (dd,  $J = 2.7, 1,8$  Гц, 1H), 7.70 (dd,  $J = 4.9, 1,5$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 7.8, 1,5$  Гц, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.9, 4,9$  Гц, 1H), 6.97-6.37 (v br m, 1H), 4.78 (br d,  $J_{HF} = 46,7$  Гц, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4.08-3.05 (v br m, 4H), 2.41-2.11 (m, 1H), 2.02-1.79 (m, 1H), 1.49 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1.49 (s, 9H).

*Стадия 2. Синтез 2-{5-[(3-этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид (4)*

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 520 мл, 2,1 моль) добавляли в течение 10 минут в имеющий комнатную температуру раствор **C14** (159 г, 295 ммоль) в тетрагидрофуране (850 мл); реакционную температуру увеличивали до 35°C-40°C, и эту температуру поддерживали с использованием колбонагревателя. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 35°C-40°C. ЖХ-МС анализ показал, что 20% исходного вещества осталось, поэтому раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 150 мл, 600 ммоль) снова добавляли в реакционную смесь, и перемешивание продолжали при 35°C-40°C в течение 30 минут. В этой точке оставалось 5% исходного вещества по результатам ЖХ-МС анализа, и реакционную смесь обрабатывали раствором хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 60 мл, 240 ммоль). После дополнительных 45 минут при 35°C-40°C реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученное твердое вещество растворяли в воде (1 л). Этот раствор обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (1 М; 900 мл, 900 ммоль) и затем разбавляли водой (400 мл) для облегчения перемешивания; после 15 минут при комнатной температуре осадок собирали фильтрованием и промывали водой (4 x 250 мл). Это твердое вещество доводили до общего объема 800 мл добавлением воды и затем суспендировали с метанолом (800 мл) при комнатной температуре в течение 2

часов, используя верхнеприводную мешалку. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали смесью метанола и воды (1:1, 1 л). Это твердое вещество объединяли с продуктом нескольких аналогичных реакций, проведенных с использованием **C14** ( $\leq 946$  ммоль); объединенные партии суспендировали в этилацетате (1,1 л) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, используя механическую мешалку. После сбора твердого вещества фильтрованием его промывали этилацетатом с получением 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества. Структура **4** была установлена на основе рентгеновской кристаллографии на монокристалле, как описано для тозилатной соли ниже. Выход: 330 г, 753 ммоль, 61% за 2 стадии. ЖХ-МС  $m/z$  439,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.64 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.60 (br d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 8.36 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Гц, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8,0, 4,8$  Гц, 1H), 4.81 (br d,  $J_{HF} = 48,3$  Гц, 1H), 4.22-4.07 (m, 1H), 4.17 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.69 (br dd,  $J = 35,1, 14,2$  Гц, 1H), 2.5-2.38 (m, 2H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 1H), 1.37 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили на твердом веществе этого примера, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенный источником Cu излучения (K- $\alpha$  среднее). Щель расходимости была установлена на 15 мм непрерывного освещения. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye с щелью PSD детектора, установленной на 3,00 градуса. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были устанавливаемы на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре при длине волны Cu в диапазоне от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом 0,01 градуса и временем шага 1,0 секунда. Антирассеивающий экран был установлен на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы вращали при 15/мин во время сбора данных. Образцы подготавливали путем помещения их в кремниевый держатель образца с низким фоном и вращали во время сбора данных.

Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл данных ДРЛП не обрабатывали до выявления пиков. Используя алгоритм выявления пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для предварительного присвоения значений пикам. Чтобы гарантировать достоверность, корректировки делали вручную; выходные данные автоматизированных интерпретаций визуально проверяли, и положения пиков

корректировали до максимума пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика из ДРЛП, оговоренная в USP, составляет  $\pm 0,2^\circ$  (USP-941). Ожидается некоторое варьирование относительных высот пиков, обусловленное изменениями размеров и морфологии кристаллов. Характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке представлена на Фиг. 1. Данные ДРЛП из этой фигуры дополнительно описаны ниже.

**Таблица А: Пики ДРЛП для кристаллического вещества Примера 4, Форма 1**

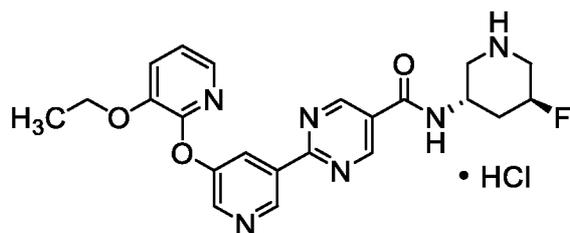
Угол 2 $\theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)
3,6	62	18,0	48	25,4	59
6,3	14	18,3	39	26,9	26
7,2	48	19,2	70	27,7	76
9,6	8	20,1	41	28,4	13
12,6	30	20,7	35	30,2	17
13,1	10	21,3	75	30,7	7
13,7	4	22,1	64	31,6	8
14,5	100	22,6	32	32,9	15
15,8	44	23,4	42	33,8	5
16,6	27	24,3	21		

**Таблица В: Ключевые пики ДРЛП для характеристики кристаллического вещества Примера 4, Форма 1**

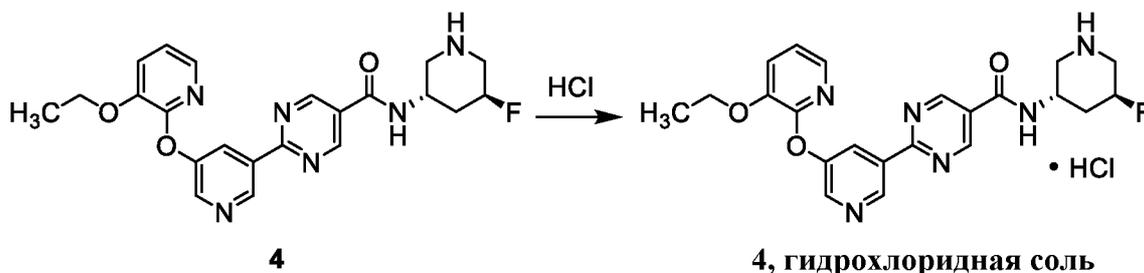
<b>Пример 4, Форма 1</b>
Угол 2 $\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0,2^\circ$
7,2; 14,5; 15,8; 27,7

**Пример 4, гидрохлоридная соль**

2-{5-[(3-Этокситиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]тимидин-5-карбоксамид гидрохлоридная соль (4, гидрохлоридная соль)



4, гидрохлоридная соль



4

4, гидрохлоридная соль

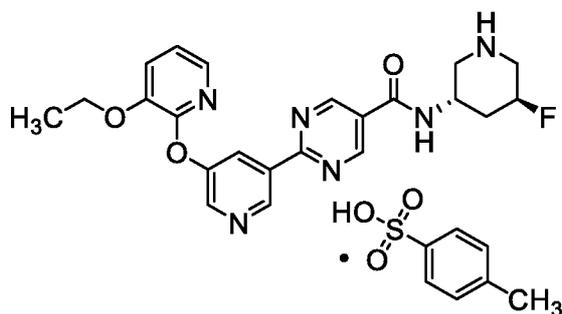
Суспензию 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид (4,0 г, 9,1 ммоль) в этилацетате (40 мл) нагревали до приблизительно 50°C, после чего добавляли раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 2,5 мл, 10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Ее затем фильтровали, и осадок на фильтре промывали дважды теплым этилацетатом с получением 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества. Выход: 4,1 г, 8,6 ммоль, 94%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.90 (br d, *J* = 11 Гц, 1H), 9.39 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.26 (br d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 9.24-9.10 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.7, 1,8 Гц, 1H), 7.69 (dd, *J* = 4.8, 1,5 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1,5 Гц, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 4,9 Гц, 1H), 5.23 (br d, *J*<sub>H<sub>F</sub></sub> = 45,3 Гц, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.39-3.15 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили на твердом веществе этого примера, используя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенный источником Cu излучения (K-α среднее). Щель расходимости была установлена на 0,6 мм, хотя вторичная оптика использовала переменные щели. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были устанавливаемы на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре при длине волны Cu в диапазоне от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом 0,020 градуса и временем шага 0,3 секунды. Образцы подготавливали

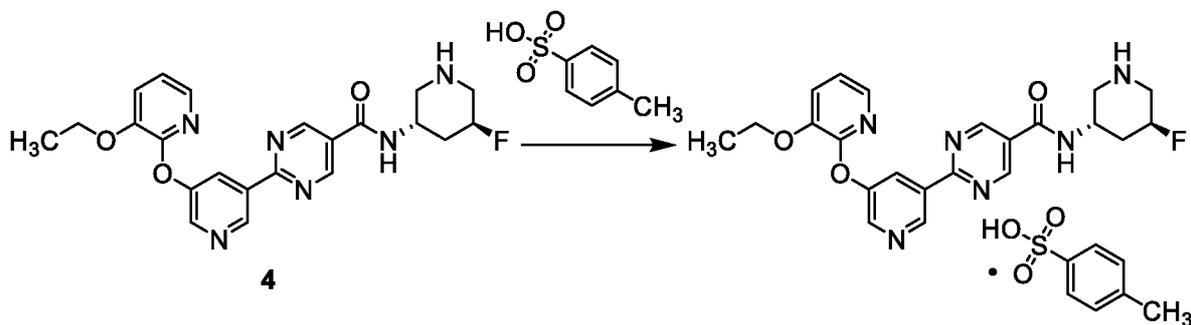
путем помещения их в кремниевый держатель образца с низким фоном и вращали во время сбора данных. Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке представлена на Фиг. 2.

**Пример 4, пара-толуолсульфонатная соль**

2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида пара-толуолсульфонатная соль (**4, пара-толуолсульфонатная соль**)



**4, пара-толуолсульфонатная соль**

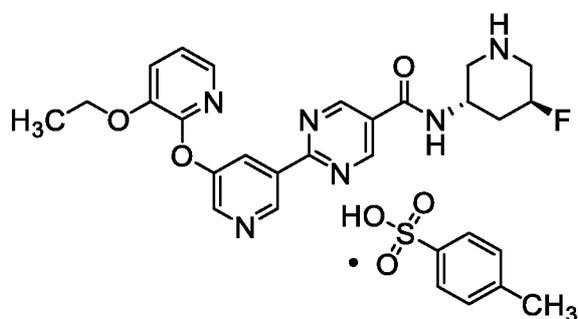


**4, пара-толуолсульфонатная соль**

Суспензию 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида (4,0 г, 9,1 ммоль) в этилацетате (40 мл) нагревали до приблизительно 50°C, после чего добавляли пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (1,9 г, 10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Полученное комковатое твердое вещество растирали шпателем, и суспендированное твердое вещество интенсивно перемешивали интенсивно в течение 1 суток при комнатной температуре. После фильтрования получили осадок на фильтре, который промывали дважды теплым этилацетатом с получением 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида пара-толуолсульфонатной соли в виде

белого твердого вещества. Выход: 5,3 г, 8,7 ммоль, 96%. ЖХ-МС  $m/z$  439,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.28 (s, 2H), 9.24-9.03 (br m, 2H), 8.98 (br d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8.65 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.37 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8,0, 4,8$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 5.24 (br d,  $J_{HF} = 45,1$  Гц, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.06-1.85 (m, 1H), 1.37 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

**Кристаллизация соединения Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли**  
**2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид пара-толуолсульфонатная соль (4, пара-толуолсульфонатная соль)**



**4, пара-толуолсульфонатная соль**

Обрабатывали соединения Примера 4 пара-толуолсульфонатную соль (19,1 г, 31,3 ммоль) смесью воды и этанола (9:1, 300 мл), затем минимально подогрели тепловой пушкой до образования раствора. Этот раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи и затем перемешивали в течение дополнительных 24 часов, после чего соотношение растворителей довели до приблизительно 4:1 вода/этанол добавлением этанола (35 мл). Полученную смесь нагревали до 85°C с получением раствора, который охлаждали до комнатной температуры в течение 3 часов и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После сбора осадка фильтрованием получили твердое вещество, которое сушили в вакуумном шкафу, который был оснащен клапаном прокачки азота и предварительно нагрет до 40°C. 2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид пара-толуолсульфонатная соль была получена в виде белого порошка. Выход: 11,8 г, 19,3 ммоль, 62%. ЖХ-МС  $m/z$  439.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.39 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.13 (br s, 2H), 8.99 (br d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8.65 (d,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8.37 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H),

7.68 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1H), 7.49 (br d,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Гц, 1H), 7.11 (br d,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 5.24 (br d,  $J_{\text{HF}} = 45.1$  Гц, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.44-3.18 (m, 2H), 2.92 (dd,  $J = 11.9, 11.8$  Гц, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08-1.84 (m, 1H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

Большую часть этого вещества (11,6 г) объединяли с другим образцом 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*S*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид *para*-толуолсульфонатной соли (7,4 г); индивидуальные образцы продемонстрировали одинаковую картину дифракции в анализе дифракции рентгеновских лучей на порошке. В результате смешивания двух образцов получили пушистое белое твердое вещество (19,0 г).

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили на твердом веществе этого примера, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Endeavor, оснащенный источником Cu излучения (K- $\alpha$  среднее). Щель расходимости была установлена на 15 мм непрерывного освещения. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye с щелью PSD детектора, установленной на 3,00 градуса. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке были устанавливаемы на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре при длине волны Cu в диапазоне от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом 0,01 градуса и временем шага 1,0 секунда. Антирассеивающий экран был установлен на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы вращали при 15/мин во время сбора данных. Образцы подготавливали путем помещения их в кремниевый держатель образца с низким фоном и вращали во время сбора данных.

Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл данных ДРЛП не обрабатывали до выявления пиков. Используя алгоритм выявления пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовали для предварительного присвоения значений пикам. Чтобы гарантировать достоверность, корректировки делали вручную; выходные данные автоматизированных интерпретаций визуально проверяли, и положения пиков корректировали до максимума пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью  $\geq 3\%$ . Пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика из ДРЛП, оговоренная в USP, составляет +/- 0,2° (USP-941). Ожидается некоторое варьирование относительных высот пиков, обусловленное изменениями размеров и морфологии кристаллов. Характеристическая картина дифракции рентгеновских лучей на порошке

представлена на Фиг. 3. Данные ДРЛП из этой фигуры дополнительно описаны ниже.

**Таблица С: Пики ДРЛП для кристаллического вещества Примера 4, *пара*-толуолсульфонатная соль, Форма 1**

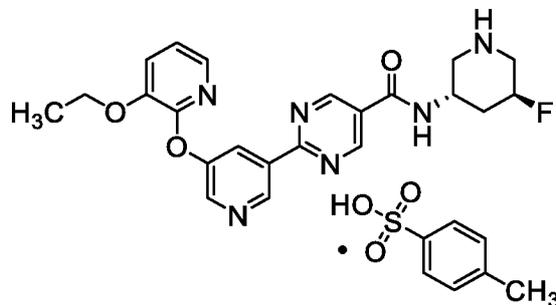
Угол 2 $\Theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)	Угол 2 $\Theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
3,8	74	19,5	50	26,7	23
7,7	26	19,9	12	27,3	7
8,8	48	20,2	51	27,7	47
9,2	38	20,5	21	28,3	27
10,9	39	20,8	5	28,7	10
11,5	19	21,4	53	29,3	6
13,8	33	21,6	29	29,8	12
14,5	19	21,9	38	31,0	12
14,9	10	22,4	100	31,5	10
15,4	55	22,7	63	32,0	7
16,4	25	23,1	83	32,5	6
16,7	69	23,6	7	32,7	5
16,9	27	23,9	20	35,0	5
17,6	67	24,2	18	35,7	10
17,9	42	24,6	52	37,2	4
18,2	42	25,2	41	37,6	3
18,4	36	25,4	18	38,0	5
18,8	8	26,0	44	25,9	38
19,0	12	26,4	11	36,7	4

**Таблица D:** Ключевые пики ДРЛП для характеристики кристаллического вещества

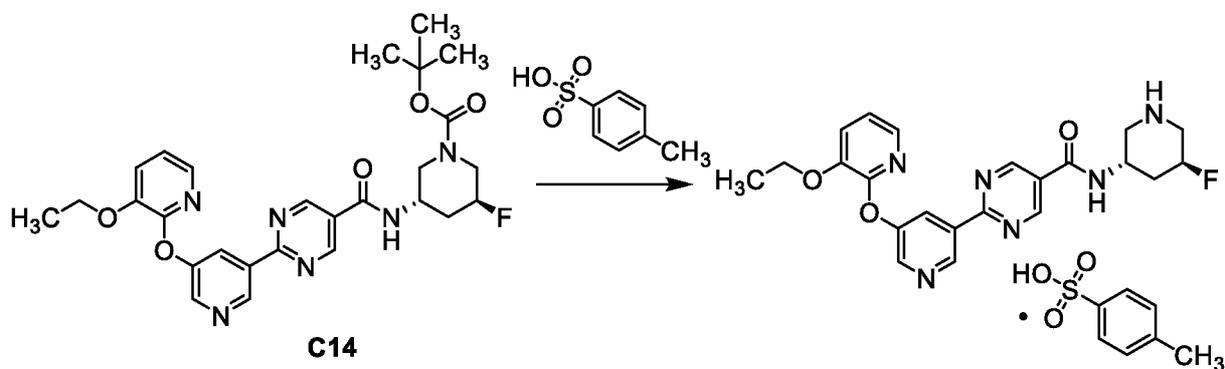
Пример 4а, *пара*-толуолсульфонатная соль, Форма 1

<b>Пример 4, <i>пара</i>-толуолсульфонатная соль, Форма 1</b>
Угол 2 $\Theta$ (°) $\pm$ 0,2°
3,8; 7,7; 8,8; 22,4; 24,6

*Альтернативный синтез соединения Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли*  
*2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]*  
*пиримидин-5-карбоксамида пара-толуолсульфонатная соль (4, пара-*  
*толуолсульфонатная соль)*



**4, пара-толуолсульфонатная соль**



**C14**

**4, пара-толуолсульфонатная соль**

Раствор **C14** (9,47 г, 17,6 ммоль), пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (98%, 3,58 г, 18,4 ммоль) и воды (4,74 мл, 263 ммоль) в ацетонитриле (90,0 мл) нагревали до 90°C в течение 10 минут (внутренняя температура реакционной смеси 76°C). Через 12 часов реакционную смесь охлаждали до 25°C в течение 10 минут и выдерживали при 25°C в течение ночи. Ее затем охлаждали до 10°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали дважды 1 объемом смеси 95:5 ацетонитрил/вода, охлажденной до 10°C, с получением 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида пара-толуолсульфонатной соли в виде желтого твердого вещества. Выход: 8,30 г, 13,6 ммоль, 77%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.40 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.17-9.07 (br s, 2H), 8.97 (br d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8.65 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7.68 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Гц, 1H), 7.11 (br d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 5.24 (br d, *J*<sub>HF</sub> = 45,1 Гц, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.44-3.19 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 11,8, 11,8 Гц, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.28 (s,

3H), 2.06-1.84 (m, 1H), 1.37 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

*Рентгеноструктурное определение на монокристалле соединения **Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли***

Кристаллизация соединения **Примера 4 пара-толуолсульфонатной соли** (10 мг) из этанола (3 мл) с медленной диффузией толуола и воды (1:1) привела к получению кристалла, подходящего для рентгеноструктурного определения.

*Рентгеновский анализ на монокристалле*

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при  $-100^{\circ}\text{C}$ . Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Структура была определена путем внутреннего фазирования с использованием программного обеспечения SHELX в триклинной пространственной группе P1 в виде двух молекул на асимметрическую единицу. Структура была впоследствии уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все не являющиеся водородом атомы были установлены и уточнены с использованием параметров анизотропного смещения.

Атомы водорода, расположенные на азоте и кислороде, были найдены из разностной карты Фурье и уточнены ограниченными расстояниями. Остальные атомы водорода были помещены в вычисленные позиции и оставлены на несущих их атомах. Окончательное уточнение включало параметры изотропного смещения для всех атомов водорода.

Подтверждена кристаллизация тозилатной соли.

Уточнение затруднено вследствие низкой заполняемости этанола, находящегося в каналах, а также вследствие предельного качества кристаллических призматических частиц, которые наблюдались в виде уложенных слоями пластин (см. рисунок PLM). Исходя из подтвержденного ЯМР-экспериментами включения этанола, уточнена молекулярная модель с двумя молекулами этанола, каждая по заполняемости 0,33.

Анализ абсолютной структуры с использованием вероятностных методов (Hoofit 2008) выполняли с использованием PLATON (Spek 2010). Допуская, что представленная выборка является энантиочистой, результаты указывают на то, что абсолютная структура была присвоена правильно. Этот метод определяет, что вероятность того, что структура присвоена правильно, составляет 100%. Параметр Hoofit сообщается как 0,075 с Esd (расчетное стандартное отклонение) (4), и параметр Парсона сообщается как 0,087 с Esd (5).

Целевая абсолютная конфигурация по C18\_C21/C40\_C43 подтверждена как

(-S)<sub>1</sub>(-S)<sub>2</sub>/(-S)<sub>3</sub>(-S)<sub>4</sub> для обеих идентичных молекул на асимметрическую единицу.

Соответствующая информация о кристалле, сборе и уточнении данных суммирована в таблице D1. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры смещения приведены в таблицах D2-D4.

*Программное обеспечение и источники информации*

**SHELXTL**, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

**PLATON**, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

**MERCURY**, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453-457.

**OLEX2**, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Таблица D1. Данные по кристаллу и уточнение структуры для соединения **Примера 4**

***пара*-толуолсульфонатной соли**

Эмпирическая формула	C <sub>29,67</sub> H <sub>33</sub> F N <sub>6</sub> O <sub>6,33</sub> S	
Масса по формуле	626,00	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Триклинная	
Пространственная группа	P1	
Размеры элементарной ячейки	a = 6,9545(4) Å	α = 83,178(2)°
	b = 10,1175(6) Å	β = 83,176(2)°
	c = 24,8467(15) Å	α = 70,487(2)°
Объем	1630,33(17) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Плотность (вычисленная)	1,275 мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	1,364 мм <sup>-1</sup>	
F(000)	657,3	
Размеры кристалла	0,340 x 0,260 x 0,180 мм <sup>3</sup>	
Тета-диапазон для сбора данных	6,778-72,343°	
Диапазоны индексов	-8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 12, -30 ≤ l ≤ 30	

Отражения, собранные	29135
Независимые отражения	10147 [R(int) = 0,0194]
Завершенность до тета = 67,679°	94,3%
Корректировка поглощения	эмпирическая
Метод уточнения	метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2
Данные/ограничения/параметры	10147/13/855
Критерий согласия по F2	1,060
Конечные R индексы [I>2сигма(I)]	R1 = 0,0417, wR2 = 0,1220
R индексы (все данные)	R1 = 0,0424, wR2 = 0,1232
Параметр абсолютной структуры	0,073(4)
Коэффициент экстинкции	n/a (нет данных)
Наибольший дифракционный пик и яма	0,362 и -0,298 е.Å <sup>-3</sup>

Таблица D2. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные параметры изотропного смещения ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) для соединения **Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли**. U(экв.) определен как одна треть следа ортогонализованного  $U^{ij}$  тензора

	x	y	z	U(экв.)
S(1)	-504(1)	9393(1)	6147(1)	56(1)
S(2)	9899(1)	723(1)	3887(1)	55(1)
F(1)	6010(4)	5903(2)	4063(1)	76(1)
F(2)	1076(4)	4209(2)	5953(1)	76(1)
N(1)	-73(4)	8526(3)	9140(1)	57(1)
N(2)	5643(4)	5070(3)	9141(1)	50(1)
N(3)	6364(5)	4830(3)	7460(1)	51(1)
N(4)	5074(4)	7330(3)	7319(1)	48(1)
N(5)	6710(4)	6840(3)	5637(1)	47(1)
N(6)	8253(4)	7736(3)	4185(1)	49(1)
N(7)	10069(4)	1597(3)	880(2)	56(1)
N(8)	4367(4)	5049(3)	882(1)	49(1)

N(9)	3437(5)	5273(3)	2563(1)	51(1)
N(10)	4605(4)	2768(3)	2693(1)	49(1)
N(11)	4065(4)	3245(3)	4389(1)	47(1)
N(12)	5166(5)	2326(3)	5844(1)	50(1)
O(1)	1301(3)	11465(2)	9415(1)	52(1)
O(2)	3013(3)	8817(2)	9228(1)	49(1)
O(3)	6096(4)	4779(2)	5794(1)	60(1)
O(4)	8707(3)	-1350(2)	609(1)	53(1)
O(5)	6972(3)	1302(2)	796(1)	50(1)
O(6)	1531(4)	5290(2)	4222(1)	60(1)
O(7)	1453(7)	9131(5)	5849(2)	111(2)
O(8)	-2111(6)	9139(3)	5888(1)	78(1)
O(9)	-1262(5)	10812(3)	6314(1)	72(1)
O(10)	7844(5)	1001(3)	4148(1)	82(1)
O(11)	11371(8)	981(5)	4181(2)	111(2)
O(12)	10637(4)	-704(3)	3720(1)	71(1)
C(1)	17(4)	10769(3)	9335(1)	42(1)
C(2)	385(5)	12923(3)	9510(2)	60(1)
C(3)	2066(7)	13492(5)	9570(3)	79(1)
C(4)	-2095(5)	11305(4)	9354(2)	54(1)
C(5)	-3181(5)	10433(4)	9267(2)	66(1)
C(6)	-2143(6)	9064(4)	9163(2)	66(1)
C(7)	910(4)	9349(3)	9230(1)	41(1)
C(8)	3933(4)	7539(3)	8998(1)	43(1)
C(9)	4660(5)	6310(3)	9334(1)	46(1)
C(10)	5913(5)	5041(3)	8601(2)	46(1)
C(11)	5266(4)	6213(3)	8231(1)	42(1)

C(12)	4248(5)	7504(3)	8445(1)	45(1)
C(13)	5598(5)	6114(3)	7638(1)	44(1)
C(14)	6592(6)	4772(3)	6928(2)	52(1)
C(15)	6094(5)	5955(3)	6560(1)	46(1)
C(16)	5334(5)	7234(3)	6789(2)	49(1)
C(17)	6305(5)	5808(3)	5964(1)	47(1)
C(18)	6865(5)	6816(3)	5048(1)	44(1)
C(19)	8066(5)	7774(3)	4790(1)	49(1)
C(20)	6234(6)	8182(4)	3948(2)	62(1)
C(21)	4982(6)	7279(4)	4213(2)	61(1)
C(22)	4761(5)	7240(4)	4826(2)	54(1)
C(23)	9990(4)	-646(3)	683(1)	42(1)
C(24)	9627(6)	-2816(3)	515(2)	58(1)
C(25)	7950(7)	-3368(5)	458(3)	82(1)
C(26)	12095(5)	-1180(4)	671(2)	53(1)
C(27)	13184(5)	-289(4)	753(2)	66(1)
C(28)	12139(6)	1052(5)	860(2)	71(1)
C(29)	9074(4)	774(3)	795(1)	42(1)
C(30)	6040(4)	2583(3)	1023(1)	43(1)
C(31)	5379(5)	3789(3)	690(1)	46(1)
C(32)	4037(5)	5082(3)	1420(1)	45(1)
C(33)	4644(4)	3893(3)	1787(1)	42(1)
C(34)	5672(5)	2610(3)	1578(1)	45(1)
C(35)	4214(4)	3979(3)	2386(1)	43(1)
C(36)	3062(5)	5326(3)	3095(2)	51(1)
C(37)	3433(5)	4131(3)	3460(1)	45(1)
C(38)	4218(5)	2848(3)	3230(2)	50(1)

C(39)	2939(5)	4261(3)	4052(1)	46(1)
C(40)	3668(5)	3271(3)	4976(1)	43(1)
C(41)	5543(5)	2290(3)	5240(1)	48(1)
C(42)	3344(7)	1911(4)	6069(2)	63(1)
C(43)	1487(6)	2828(4)	5803(2)	62(1)
C(44)	1772(5)	2867(4)	5191(2)	56(1)
C(45)	-135(5)	8251(4)	6752(2)	49(1)
C(46)	-589(7)	8761(5)	7248(2)	70(1)
C(47)	-273(8)	7839(6)	7713(2)	76(1)
C(48)	474(7)	6399(6)	7686(2)	75(1)
C(49)	775(9)	5426(8)	8202(3)	111(2)
C(50)	911(7)	5909(5)	7175(2)	75(1)
C(51)	632(6)	6808(4)	6712(2)	59(1)
C(52)	9677(5)	1870(4)	3286(2)	50(1)
C(53)	8944(6)	3304(4)	3324(2)	60(1)
C(54)	8775(6)	4199(4)	2853(2)	70(1)
C(55)	9315(6)	3696(6)	2349(2)	76(1)
C(56)	9112(9)	4698(8)	1836(3)	112(3)
C(57)	10049(8)	2253(7)	2315(2)	81(1)
C(58)	10221(7)	1346(5)	2782(2)	67(1)
O(13)	6240(40)	9576(13)	2638(6)	181(10)
C(60)	7290(60)	8670(18)	2244(7)	240(30)
C(59)	8830(30)	7950(20)	2701(10)	138(9)
O(14)	1850(40)	1387(18)	7804(9)	193(12)
C(62)	3900(40)	1300(20)	7773(11)	126(8)
C(61)	4670(30)	2131(18)	7343(8)	103(6)

---

Таблица D3. Длины [ $\text{\AA}$ ] и углы [ $^\circ$ ] связей для соединения **Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли**

---

S(1)-O(7)	1.427(4)
S(1)-O(9)	1.447(3)
S(1)-O(8)	1.460(3)
S(1)-C(45)	1.772(4)
S(2)-O(11)	1.432(4)
S(2)-O(10)	1.448(3)
S(2)-O(12)	1.456(3)
S(2)-C(52)	1.768(4)
F(1)-C(21)	1.408(4)
F(2)-C(43)	1.416(4)
N(1)-C(7)	1.293(4)
N(1)-C(6)	1.355(5)
N(2)-C(9)	1.328(4)
N(2)-C(10)	1.334(5)
N(3)-C(14)	1.319(5)
N(3)-C(13)	1.337(4)
N(4)-C(16)	1.319(5)
N(4)-C(13)	1.346(4)
N(5)-C(17)	1.331(4)
N(5)-C(18)	1.457(4)
N(5)-H(5X)	0.96(2)
N(6)-C(19)	1.496(4)
N(6)-C(20)	1.494(5)
N(6)-H(6X)	0.96(2)
N(6)-H(6Y)	0.98(2)

---

---

N(7)-C(29)	1.296(4)
N(7)-C(28)	1.356(5)
N(8)-C(32)	1.333(5)
N(8)-C(31)	1.346(4)
N(9)-C(36)	1.321(5)
N(9)-C(35)	1.345(4)
N(10)-C(35)	1.328(4)
N(10)-C(38)	1.335(5)
N(11)-C(39)	1.336(4)
N(11)-C(40)	1.452(4)
N(11)-H(11X)	0.96(2)
N(12)-C(42)	1.492(5)
N(12)-C(41)	1.496(4)
N(12)-H(12X)	0.98(2)
N(12)-H(12Y)	0.98(2)
O(1)-C(1)	1.352(4)
O(1)-C(2)	1.434(4)
O(2)-C(7)	1.379(4)
O(2)-C(8)	1.393(4)
O(3)-C(17)	1.226(4)
O(4)-C(23)	1.354(4)
O(4)-C(24)	1.441(4)
O(5)-C(29)	1.378(4)
O(5)-C(30)	1.394(3)
O(6)-C(39)	1.242(4)
C(1)-C(4)	1.382(4)
C(1)-C(7)	1.405(4)

---

---

C(2)-C(3)	1.494(6)
C(2)-H(2A)	0.9700
C(2)-H(2B)	0.9700
C(3)-H(3A)	0.9600
C(3)-H(3B)	0.9600
C(3)-H(3C)	0.9600
C(4)-C(5)	1.388(5)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(6)	1.371(6)
C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-H(6)	0.9300
C(8)-C(12)	1.369(5)
C(8)-C(9)	1.391(5)
C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-C(11)	1.391(5)
C(10)-H(10)	0.9300
C(11)-C(12)	1.396(4)
C(11)-C(13)	1.474(5)
C(12)-H(12)	0.9300
C(14)-C(15)	1.387(5)
C(14)-H(14)	0.9300
C(15)-C(16)	1.386(5)
C(15)-C(17)	1.491(5)
C(16)-H(16)	0.9300
C(18)-C(19)	1.521(4)
C(18)-C(22)	1.531(5)
C(18)-H(18)	0.9800

---

---

C(19)-H(19A)	0.9700
C(19)-H(19B)	0.9700
C(20)-C(21)	1.509(6)
C(20)-H(20A)	0.9700
C(20)-H(20B)	0.9700
C(21)-C(22)	1.510(6)
C(21)-H(21)	0.9800
C(22)-H(22A)	0.9700
C(22)-H(22B)	0.9700
C(23)-C(26)	1.379(4)
C(23)-C(29)	1.409(4)
C(24)-C(25)	1.479(6)
C(24)-H(24A)	0.9700
C(24)-H(24B)	0.9700
C(25)-H(25A)	0.9600
C(25)-H(25B)	0.9600
C(25)-H(25C)	0.9600
C(26)-C(27)	1.402(5)
C(26)-H(26)	0.9300
C(27)-C(28)	1.349(6)
C(27)-H(27)	0.9300
C(28)-H(28)	0.9300
C(30)-C(31)	1.363(5)
C(30)-C(34)	1.375(5)
C(31)-H(31)	0.9300
C(32)-C(33)	1.396(5)
C(32)-H(32)	0.9300

---

---

C(33)-C(34)	1.384(4)
C(33)-C(35)	1.488(5)
C(34)-H(34)	0.9300
C(36)-C(37)	1.392(5)
C(36)-H(36)	0.9300
C(37)-C(38)	1.393(4)
C(37)-C(39)	1.481(5)
C(38)-H(38)	0.9300
C(40)-C(41)	1.517(4)
C(40)-C(44)	1.528(4)
C(40)-H(40)	0.9800
C(41)-H(41A)	0.9700
C(41)-H(41B)	0.9700
C(42)-C(43)	1.491(6)
C(42)-H(42A)	0.9700
C(42)-H(42B)	0.9700
C(43)-C(44)	1.508(6)
C(43)-H(43)	0.9800
C(44)-H(44A)	0.9700
C(44)-H(44B)	0.9700
C(45)-C(46)	1.356(6)
C(45)-C(51)	1.387(5)
C(46)-C(47)	1.386(7)
C(46)-H(46)	0.9300
C(47)-C(48)	1.381(8)
C(47)-H(47)	0.9300
C(48)-C(50)	1.380(8)

---

---

C(48)-C(49)	1.512(6)
C(49)-H(49A)	0.9600
C(49)-H(49B)	0.9600
C(49)-H(49C)	0.9600
C(50)-C(51)	1.369(6)
C(50)-H(50)	0.9300
C(51)-H(51)	0.9300
C(52)-C(53)	1.380(5)
C(52)-C(58)	1.380(6)
C(53)-C(54)	1.385(6)
C(53)-H(53)	0.9300
C(54)-C(55)	1.371(8)
C(54)-H(54)	0.9300
C(55)-C(57)	1.386(8)
C(55)-C(56)	1.521(6)
C(56)-H(56A)	0.9600
C(56)-H(56B)	0.9600
C(56)-H(56C)	0.9600
C(57)-C(58)	1.380(7)
C(57)-H(57)	0.9300
C(58)-H(58)	0.9300
O(13)-C(60)	1.39(2)
O(13)-H(13)	0.8359
C(60)-C(59)	1.59(2)
C(60)-H(60A)	0.9700
C(60)-H(60B)	0.9700
C(59)-H(59A)	0.9651

---

---

C(59)-H(59B)	0.9648
C(59)-H(59C)	0.9651
O(14)-C(62)	1.39(2)
O(14)-H(14A)	0.9219
C(62)-C(61)	1.44(2)
C(62)-H(62A)	0.9700
C(62)-H(62B)	0.9700
C(61)-H(61A)	0.9600
C(61)-H(61B)	0.9600
C(61)-H(61C)	0.9600
O(7)-S(1)-O(9)	110.8(3)
O(7)-S(1)-O(8)	117.4(3)
O(9)-S(1)-O(8)	108.60(18)
O(7)-S(1)-C(45)	106.8(2)
O(9)-S(1)-C(45)	106.46(18)
O(8)-S(1)-C(45)	106.22(17)
O(11)-S(2)-O(10)	117.1(3)
O(11)-S(2)-O(12)	111.1(3)
O(10)-S(2)-O(12)	108.98(19)
O(11)-S(2)-C(52)	106.2(2)
O(10)-S(2)-C(52)	106.09(17)
O(12)-S(2)-C(52)	106.79(18)
C(7)-N(1)-C(6)	117.5(3)
C(9)-N(2)-C(10)	117.1(3)
C(14)-N(3)-C(13)	116.4(3)
C(16)-N(4)-C(13)	116.8(3)
C(17)-N(5)-C(18)	120.8(3)

---

---

C(17)-N(5)-H(5X)	113(2)
C(18)-N(5)-H(5X)	126(2)
C(19)-N(6)-C(20)	113.4(3)
C(19)-N(6)-H(6X)	106(2)
C(20)-N(6)-H(6X)	115(3)
C(19)-N(6)-H(6Y)	107(2)
C(20)-N(6)-H(6Y)	112(2)
H(6X)-N(6)-H(6Y)	103(4)
C(29)-N(7)-C(28)	117.6(3)
C(32)-N(8)-C(31)	117.0(3)
C(36)-N(9)-C(35)	116.1(3)
C(35)-N(10)-C(38)	116.7(3)
C(39)-N(11)-C(40)	121.4(3)
C(39)-N(11)-H(11X)	119(2)
C(40)-N(11)-H(11X)	119(2)
C(42)-N(12)-C(41)	112.7(3)
C(42)-N(12)-H(12X)	111(3)
C(41)-N(12)-H(12X)	111(2)
C(42)-N(12)-H(12Y)	111(3)
C(41)-N(12)-H(12Y)	109(2)
H(12X)-N(12)-H(12Y)	103(4)
C(1)-O(1)-C(2)	116.7(2)
C(7)-O(2)-C(8)	115.5(2)
C(23)-O(4)-C(24)	116.9(2)
C(29)-O(5)-C(30)	115.7(2)
O(1)-C(1)-C(4)	126.7(3)
O(1)-C(1)-C(7)	116.9(3)

---

---

C(4)-C(1)-C(7)	116.4(3)
O(1)-C(2)-C(3)	107.9(3)
O(1)-C(2)-H(2A)	110.1
C(3)-C(2)-H(2A)	110.1
O(1)-C(2)-H(2B)	110.1
C(3)-C(2)-H(2B)	110.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.4
C(2)-C(3)-H(3A)	109.5
C(2)-C(3)-H(3B)	109.5
H(3A)-C(3)-H(3B)	109.5
C(2)-C(3)-H(3C)	109.5
H(3A)-C(3)-H(3C)	109.5
H(3B)-C(3)-H(3C)	109.5
C(1)-C(4)-C(5)	119.0(3)
C(1)-C(4)-H(4)	120.5
C(5)-C(4)-H(4)	120.5
C(6)-C(5)-C(4)	119.5(3)
C(6)-C(5)-H(5)	120.2
C(4)-C(5)-H(5)	120.2
N(1)-C(6)-C(5)	122.1(3)
N(1)-C(6)-H(6)	119.0
C(5)-C(6)-H(6)	118.9
N(1)-C(7)-O(2)	118.8(3)
N(1)-C(7)-C(1)	125.5(3)
O(2)-C(7)-C(1)	115.8(2)
C(12)-C(8)-C(9)	120.0(3)
C(12)-C(8)-O(2)	120.3(3)

---

---

C(9)-C(8)-O(2)	119.6(3)
N(2)-C(9)-C(8)	122.6(3)
N(2)-C(9)-H(9)	118.7
C(8)-C(9)-H(9)	118.7
N(2)-C(10)-C(11)	124.8(3)
N(2)-C(10)-H(10)	117.6
C(11)-C(10)-H(10)	117.6
C(10)-C(11)-C(12)	117.0(3)
C(10)-C(11)-C(13)	122.3(3)
C(12)-C(11)-C(13)	120.7(3)
C(8)-C(12)-C(11)	118.6(3)
C(8)-C(12)-H(12)	120.7
C(11)-C(12)-H(12)	120.7
N(3)-C(13)-N(4)	125.2(3)
N(3)-C(13)-C(11)	117.7(3)
N(4)-C(13)-C(11)	117.1(3)
N(3)-C(14)-C(15)	123.4(3)
N(3)-C(14)-H(14)	118.3
C(15)-C(14)-H(14)	118.3
C(16)-C(15)-C(14)	115.5(3)
C(16)-C(15)-C(17)	124.0(3)
C(14)-C(15)-C(17)	120.5(3)
N(4)-C(16)-C(15)	122.7(3)
N(4)-C(16)-H(16)	118.7
C(15)-C(16)-H(16)	118.6
O(3)-C(17)-N(5)	122.7(3)
O(3)-C(17)-C(15)	120.4(3)

---

---

N(5)-C(17)-C(15)	116.8(3)
N(5)-C(18)-C(19)	108.8(2)
N(5)-C(18)-C(22)	112.1(3)
C(19)-C(18)-C(22)	111.3(3)
N(5)-C(18)-H(18)	108.2
C(19)-C(18)-H(18)	108.2
C(22)-C(18)-H(18)	108.2
N(6)-C(19)-C(18)	108.9(3)
N(6)-C(19)-H(19A)	109.9
C(18)-C(19)-H(19A)	109.9
N(6)-C(19)-H(19B)	109.9
C(18)-C(19)-H(19B)	109.9
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.3
N(6)-C(20)-C(21)	109.9(3)
N(6)-C(20)-H(20A)	109.7
C(21)-C(20)-H(20A)	109.7
N(6)-C(20)-H(20B)	109.7
C(21)-C(20)-H(20B)	109.7
H(20A)-C(20)-H(20B)	108.2
F(1)-C(21)-C(22)	108.5(3)
F(1)-C(21)-C(20)	106.9(3)
C(22)-C(21)-C(20)	113.1(3)
F(1)-C(21)-H(21)	109.5
C(22)-C(21)-H(21)	109.4
C(20)-C(21)-H(21)	109.4
C(21)-C(22)-C(18)	110.5(3)
C(21)-C(22)-H(22A)	109.6

---

---

C(18)-C(22)-H(22A)	109.6
C(21)-C(22)-H(22B)	109.6
C(18)-C(22)-H(22B)	109.6
H(22A)-C(22)-H(22B)	108.1
O(4)-C(23)-C(26)	126.7(3)
O(4)-C(23)-C(29)	116.6(2)
C(26)-C(23)-C(29)	116.7(3)
O(4)-C(24)-C(25)	107.4(3)
O(4)-C(24)-H(24A)	110.2
C(25)-C(24)-H(24A)	110.3
O(4)-C(24)-H(24B)	110.2
C(25)-C(24)-H(24B)	110.2
H(24A)-C(24)-H(24B)	108.5
C(24)-C(25)-H(25A)	109.5
C(24)-C(25)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(24)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
C(23)-C(26)-C(27)	118.9(3)
C(23)-C(26)-H(26)	120.5
C(27)-C(26)-H(26)	120.5
C(28)-C(27)-C(26)	119.1(3)
C(28)-C(27)-H(27)	120.4
C(26)-C(27)-H(27)	120.5
C(27)-C(28)-N(7)	123.0(3)
C(27)-C(28)-H(28)	118.5

---

---

N(7)-C(28)-H(28)	118.5
N(7)-C(29)-O(5)	119.2(3)
N(7)-C(29)-C(23)	124.7(3)
O(5)-C(29)-C(23)	116.1(3)
C(31)-C(30)-C(34)	120.5(3)
C(31)-C(30)-O(5)	119.6(3)
C(34)-C(30)-O(5)	119.8(3)
N(8)-C(31)-C(30)	122.7(3)
N(8)-C(31)-H(31)	118.7
C(30)-C(31)-H(31)	118.7
N(8)-C(32)-C(33)	123.8(3)
N(8)-C(32)-H(32)	118.1
C(33)-C(32)-H(32)	118.1
C(34)-C(33)-C(32)	117.9(3)
C(34)-C(33)-C(35)	120.3(3)
C(32)-C(33)-C(35)	121.8(3)
C(30)-C(34)-C(33)	118.2(3)
C(30)-C(34)-H(34)	120.9
C(33)-C(34)-H(34)	120.9
N(10)-C(35)-N(9)	126.1(3)
N(10)-C(35)-C(33)	116.9(3)
N(9)-C(35)-C(33)	117.0(3)
N(9)-C(36)-C(37)	123.1(3)
N(9)-C(36)-H(36)	118.4
C(37)-C(36)-H(36)	118.4
C(36)-C(37)-C(38)	115.8(3)
C(36)-C(37)-C(39)	120.5(3)

---

---

C(38)-C(37)-C(39)	123.7(3)
N(10)-C(38)-C(37)	122.1(3)
N(10)-C(38)-H(38)	118.9
C(37)-C(38)-H(38)	118.9
O(6)-C(39)-N(11)	122.1(3)
O(6)-C(39)-C(37)	120.3(3)
N(11)-C(39)-C(37)	117.5(3)
N(11)-C(40)-C(41)	108.7(2)
N(11)-C(40)-C(44)	112.3(3)
C(41)-C(40)-C(44)	110.7(3)
N(11)-C(40)-H(40)	108.4
C(41)-C(40)-H(40)	108.3
C(44)-C(40)-H(40)	108.3
N(12)-C(41)-C(40)	109.2(3)
N(12)-C(41)-H(41A)	109.8
C(40)-C(41)-H(41A)	109.8
N(12)-C(41)-H(41B)	109.8
C(40)-C(41)-H(41B)	109.8
H(41A)-C(41)-H(41B)	108.3
C(43)-C(42)-N(12)	110.3(3)
C(43)-C(42)-H(42A)	109.6
N(12)-C(42)-H(42A)	109.6
C(43)-C(42)-H(42B)	109.6
N(12)-C(42)-H(42B)	109.6
H(42A)-C(42)-H(42B)	108.1
F(2)-C(43)-C(42)	107.2(3)
F(2)-C(43)-C(44)	108.3(3)

---

---

C(42)-C(43)-C(44)	113.0(3)
F(2)-C(43)-H(43)	109.4
C(42)-C(43)-H(43)	109.4
C(44)-C(43)-H(43)	109.4
C(43)-C(44)-C(40)	110.5(3)
C(43)-C(44)-H(44A)	109.6
C(40)-C(44)-H(44A)	109.6
C(43)-C(44)-H(44B)	109.6
C(40)-C(44)-H(44B)	109.5
H(44A)-C(44)-H(44B)	108.1
C(46)-C(45)-C(51)	119.8(4)
C(46)-C(45)-S(1)	121.2(3)
C(51)-C(45)-S(1)	119.0(3)
C(45)-C(46)-C(47)	119.8(4)
C(45)-C(46)-H(46)	120.1
C(47)-C(46)-H(46)	120.1
C(48)-C(47)-C(46)	121.6(5)
C(48)-C(47)-H(47)	119.2
C(46)-C(47)-H(47)	119.2
C(47)-C(48)-C(50)	117.4(4)
C(47)-C(48)-C(49)	120.0(6)
C(50)-C(48)-C(49)	122.6(6)
C(48)-C(49)-H(49A)	109.5
C(48)-C(49)-H(49B)	109.5
H(49A)-C(49)-H(49B)	109.5
C(48)-C(49)-H(49C)	109.5
H(49A)-C(49)-H(49C)	109.5

---

---

H(49B)-C(49)-H(49C)	109.5
C(51)-C(50)-C(48)	121.7(4)
C(51)-C(50)-H(50)	119.2
C(48)-C(50)-H(50)	119.2
C(50)-C(51)-C(45)	119.8(4)
C(50)-C(51)-H(51)	120.1
C(45)-C(51)-H(51)	120.1
C(53)-C(52)-C(58)	120.0(4)
C(53)-C(52)-S(2)	119.2(3)
C(58)-C(52)-S(2)	120.8(3)
C(52)-C(53)-C(54)	119.1(4)
C(52)-C(53)-H(53)	120.5
C(54)-C(53)-H(53)	120.5
C(55)-C(54)-C(53)	121.7(4)
C(55)-C(54)-H(54)	119.1
C(53)-C(54)-H(54)	119.2
C(54)-C(55)-C(57)	118.7(4)
C(54)-C(55)-C(56)	120.8(6)
C(57)-C(55)-C(56)	120.5(6)
C(55)-C(56)-H(56A)	109.5
C(55)-C(56)-H(56B)	109.5
H(56A)-C(56)-H(56B)	109.5
C(55)-C(56)-H(56C)	109.5
H(56A)-C(56)-H(56C)	109.5
H(56B)-C(56)-H(56C)	109.5
C(58)-C(57)-C(55)	120.3(5)
C(58)-C(57)-H(57)	119.9

---

---

C(55)-C(57)-H(57)	119.8
C(57)-C(58)-C(52)	120.3(4)
C(57)-C(58)-H(58)	119.9
C(52)-C(58)-H(58)	119.9
C(60)-O(13)-H(13)	111.2
O(13)-C(60)-C(59)	84.0(16)
O(13)-C(60)-H(60A)	114.8
C(59)-C(60)-H(60A)	115.0
O(13)-C(60)-H(60B)	114.1
C(59)-C(60)-H(60B)	114.6
H(60A)-C(60)-H(60B)	111.8
C(60)-C(59)-H(59A)	110.1
C(60)-C(59)-H(59B)	109.6
H(59A)-C(59)-H(59B)	109.1
C(60)-C(59)-H(59C)	110.1
H(59A)-C(59)-H(59C)	109.0
H(59B)-C(59)-H(59C)	109.0
C(62)-O(14)-H(14A)	119.8
O(14)-C(62)-C(61)	118.8(17)
O(14)-C(62)-H(62A)	108.6
C(61)-C(62)-H(62A)	107.9
O(14)-C(62)-H(62B)	106.7
C(61)-C(62)-H(62B)	107.3
H(62A)-C(62)-H(62B)	107.1
C(62)-C(61)-H(61A)	109.4
C(62)-C(61)-H(61B)	109.1
H(61A)-C(61)-H(61B)	109.5

---

C(62)-C(61)-H(61C)	109.9
H(61A)-C(61)-H(61C)	109.5
H(61B)-C(61)-H(61C)	109.5

Таблица D4. Параметры анизотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для соединения **Примера 4, пара-толуолсульфонатной соли**. Экспоненциальный фактор анизотропного смещения принимает форму:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$ .

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
S(1)	59(1)	51(1)	57(1)	4(1)	-8(1)	-18(1)
S(2)	58(1)	51(1)	54(1)	3(1)	-9(1)	-16(1)
F(1)	84(2)	64(1)	85(2)	-24(1)	-16(1)	-24(1)
F(2)	74(2)	66(1)	82(2)	-25(1)	12(1)	-14(1)
N(1)	41(1)	57(2)	76(2)	-20(1)	-1(1)	-16(1)
N(2)	48(1)	44(1)	52(2)	-3(1)	-2(1)	-9(1)
N(3)	57(2)	42(1)	50(2)	-4(1)	-1(1)	-10(1)
N(4)	49(1)	43(1)	50(2)	-3(1)	-1(1)	-12(1)
N(5)	56(2)	42(1)	45(1)	-4(1)	-3(1)	-20(1)
N(6)	54(2)	41(1)	48(1)	-2(1)	-1(1)	-11(1)
N(7)	41(1)	51(2)	80(2)	-16(1)	-4(1)	-15(1)
N(8)	46(1)	42(1)	52(2)	0(1)	-3(1)	-8(1)
N(9)	59(2)	41(1)	50(2)	-2(1)	-7(1)	-12(1)
N(10)	54(2)	40(1)	52(2)	-4(1)	-7(1)	-12(1)
N(11)	45(1)	43(1)	47(1)	-4(1)	-4(1)	-6(1)
N(12)	62(2)	42(1)	48(1)	-1(1)	-10(1)	-16(1)
O(1)	37(1)	40(1)	78(2)	-12(1)	-7(1)	-8(1)
O(2)	34(1)	43(1)	70(2)	-19(1)	-7(1)	-6(1)
O(3)	83(2)	51(1)	56(1)	-6(1)	-2(1)	-35(1)

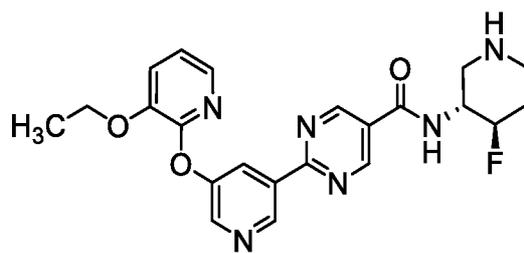
O(4)	40(1)	40(1)	77(2)	-14(1)	-8(1)	-7(1)
O(5)	37(1)	46(1)	67(2)	-19(1)	-8(1)	-8(1)
O(6)	58(1)	51(1)	56(1)	-7(1)	-6(1)	3(1)
O(7)	89(3)	118(3)	93(3)	28(2)	21(2)	-11(2)
O(8)	118(3)	52(1)	72(2)	4(1)	-43(2)	-32(2)
O(9)	86(2)	51(1)	88(2)	6(1)	-34(2)	-30(1)
O(10)	85(2)	57(2)	74(2)	9(1)	24(2)	3(1)
O(11)	151(4)	121(3)	91(3)	27(2)	-62(3)	-78(3)
O(12)	61(2)	48(1)	89(2)	8(1)	11(1)	-7(1)
C(1)	38(1)	41(1)	46(2)	-4(1)	-6(1)	-10(1)
C(2)	48(2)	38(2)	88(3)	-13(2)	-3(2)	-6(1)
C(3)	70(3)	53(2)	122(4)	-24(2)	-4(2)	-24(2)
C(4)	37(2)	51(2)	68(2)	-12(2)	-4(1)	-5(1)
C(5)	31(2)	70(2)	94(3)	-20(2)	-5(2)	-10(2)
C(6)	38(2)	67(2)	100(3)	-24(2)	-4(2)	-21(2)
C(7)	32(1)	45(1)	45(2)	-7(1)	-3(1)	-10(1)
C(8)	31(1)	41(1)	59(2)	-12(1)	-4(1)	-10(1)
C(9)	41(2)	47(2)	49(2)	-8(1)	-2(1)	-12(1)
C(10)	40(2)	38(1)	57(2)	-5(1)	-2(1)	-7(1)
C(11)	32(1)	42(1)	52(2)	-5(1)	-1(1)	-12(1)
C(12)	40(1)	38(1)	55(2)	-2(1)	-9(1)	-11(1)
C(13)	37(1)	42(1)	51(2)	-2(1)	-2(1)	-13(1)
C(14)	58(2)	41(2)	55(2)	-9(1)	1(2)	-13(1)
C(15)	42(2)	45(2)	51(2)	-3(1)	-1(1)	-17(1)
C(16)	52(2)	44(2)	51(2)	0(1)	-2(1)	-16(1)
C(17)	45(2)	45(2)	50(2)	-4(1)	-2(1)	-15(1)
C(18)	46(2)	37(1)	48(2)	-5(1)	-4(1)	-12(1)

C(19)	54(2)	47(2)	48(2)	-5(1)	-2(1)	-19(1)
C(20)	64(2)	57(2)	57(2)	3(2)	-15(2)	-9(2)
C(21)	56(2)	62(2)	64(2)	-6(2)	-16(2)	-14(2)
C(22)	45(2)	52(2)	64(2)	-5(1)	-4(1)	-14(1)
C(23)	37(1)	43(2)	44(2)	-5(1)	-4(1)	-9(1)
C(24)	52(2)	39(2)	80(3)	-10(2)	0(2)	-9(1)
C(25)	65(2)	53(2)	133(4)	-22(2)	-9(3)	-20(2)
C(26)	41(2)	52(2)	61(2)	-9(1)	-4(1)	-6(1)
C(27)	33(2)	71(2)	92(3)	-20(2)	-5(2)	-11(2)
C(28)	42(2)	73(2)	106(3)	-31(2)	0(2)	-23(2)
C(29)	35(1)	44(1)	44(2)	-7(1)	-4(1)	-8(1)
C(30)	30(1)	41(1)	58(2)	-13(1)	-4(1)	-9(1)
C(31)	40(2)	50(2)	49(2)	-7(1)	-2(1)	-12(1)
C(32)	41(2)	39(1)	52(2)	-7(1)	-4(1)	-7(1)
C(33)	34(1)	43(1)	50(2)	-5(1)	-6(1)	-12(1)
C(34)	39(2)	38(1)	55(2)	-2(1)	-10(1)	-9(1)
C(35)	37(1)	40(1)	50(2)	-5(1)	-7(1)	-9(1)
C(36)	56(2)	40(2)	54(2)	-6(1)	-6(2)	-9(1)
C(37)	41(2)	45(2)	47(2)	-1(1)	-9(1)	-11(1)
C(38)	55(2)	39(2)	52(2)	0(1)	-10(1)	-11(1)
C(39)	42(2)	41(1)	53(2)	-5(1)	-5(1)	-10(1)
C(40)	43(2)	37(1)	46(2)	-5(1)	-4(1)	-9(1)
C(41)	50(2)	42(1)	47(2)	-5(1)	-4(1)	-9(1)
C(42)	83(3)	56(2)	53(2)	4(2)	1(2)	-30(2)
C(43)	60(2)	64(2)	67(2)	-8(2)	9(2)	-30(2)
C(44)	51(2)	60(2)	61(2)	-8(2)	-3(2)	-24(2)
C(45)	45(2)	49(2)	54(2)	2(1)	-11(1)	-15(1)

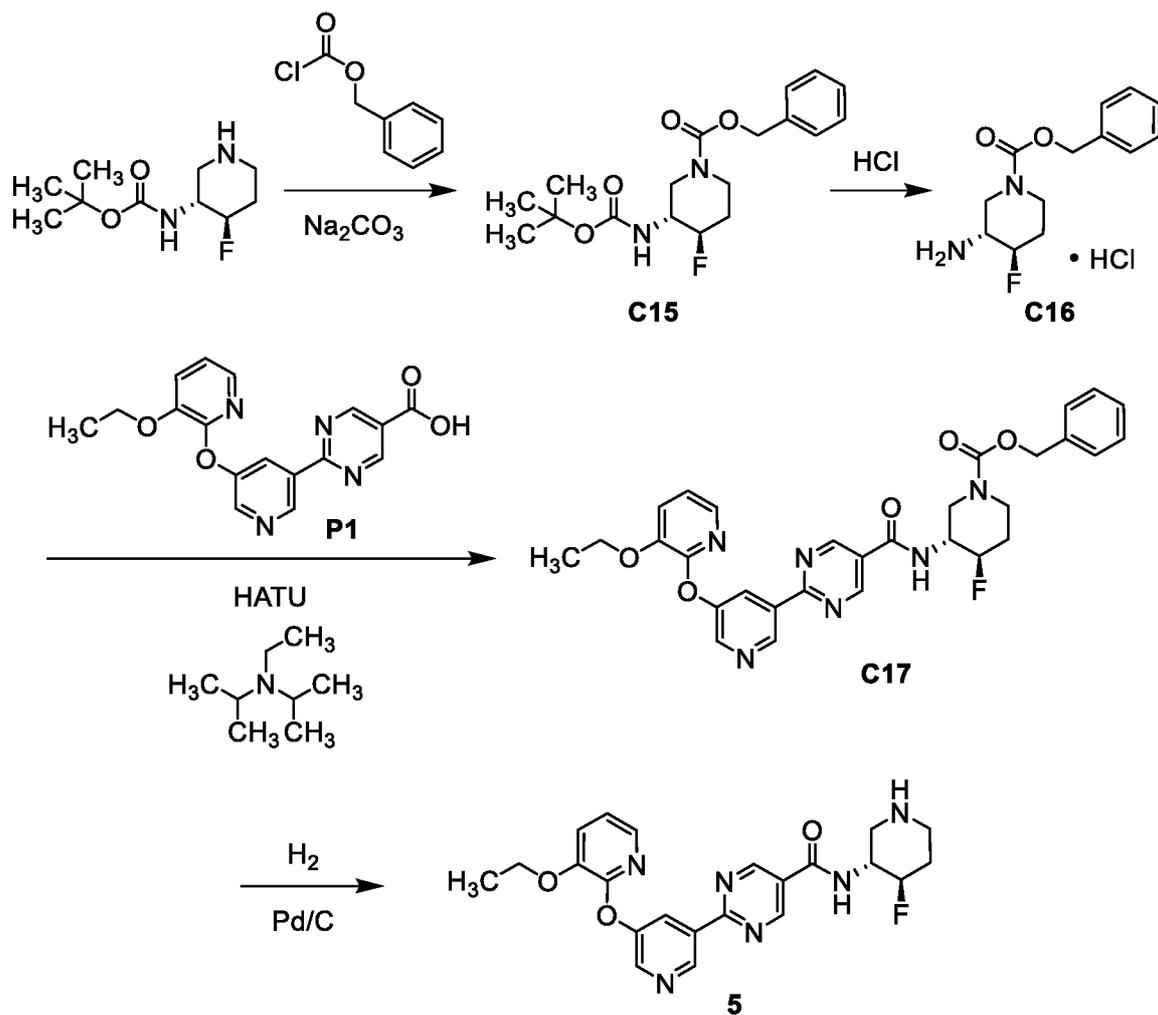
C(46)	80(3)	68(2)	65(3)	-11(2)	-11(2)	-22(2)
C(47)	85(3)	94(3)	53(2)	3(2)	-12(2)	-35(3)
C(48)	57(2)	100(3)	77(3)	31(2)	-27(2)	-44(2)
C(49)	85(3)	151(6)	109(4)	68(4)	-42(3)	-69(4)
C(50)	61(2)	59(2)	106(4)	15(2)	-25(2)	-25(2)
C(51)	55(2)	46(2)	74(3)	-1(2)	-11(2)	-15(1)
C(52)	44(2)	53(2)	55(2)	4(1)	-7(1)	-19(1)
C(53)	53(2)	53(2)	73(3)	-1(2)	-6(2)	-17(2)
C(54)	57(2)	55(2)	95(4)	15(2)	-14(2)	-20(2)
C(55)	50(2)	98(3)	84(3)	37(3)	-22(2)	-39(2)
C(56)	82(3)	154(6)	110(4)	76(4)	-42(3)	-69(4)
C(57)	81(3)	110(4)	60(3)	5(2)	-6(2)	-46(3)
C(58)	68(2)	65(2)	64(3)	-1(2)	-6(2)	-19(2)
O(13)	350(30)	59(6)	91(8)	3(5)	-14(12)	-21(11)
C(60)	590(80)	62(10)	75(13)	32(9)	-40(20)	-120(20)
C(59)	72(10)	101(12)	200(20)	78(13)	-16(12)	-9(9)
O(14)	350(40)	87(10)	139(15)	51(9)	-76(19)	-60(16)
C(62)	121(17)	83(12)	160(20)	38(12)	-63(16)	-15(11)
C(61)	114(12)	76(9)	133(14)	39(9)	-40(11)	-55(9)

**Пример 5**

*2-{5-[(3-Этокситиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}-N-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]тиримидин-5-карбоксамид (5)*



**5**



*Стадия 1. Синтез бензил-(3R,4R)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (C15)*

Бензилхлорформиат (258 мг, 1,51 ммоль) добавляли в имеющую температуру  $0^\circ\text{C}$  смесь трет-бутил-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]карбамата (300 мг, 1,37 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и водного раствора карбоната натрия (1 М; 2,75 мл, 2,75 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при  $15^\circ\text{C}$  в течение 16 часов добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **C15** в виде белого твердого вещества. Выход: 485 мг, 1,38 ммоль, quantitative.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7.43-7.28 (m, 5H), 5.14 (AB кватер,  $J_{\text{AB}} = 12,3$  Гц,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 14,2$  Гц, 2H; downfield doublet is broadened), 4.83-4.53 (m, 2H), 3.87-3.33 (m, 4H), 2.06-1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

*Стадия 2. Синтез бензил-(3R,4R)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилата гидрохлоридной соли (C16)*

Раствор **C15** (485 мг, 1,38 ммоль) в метаноле (6 мл) обрабатывали хлористым водородом (раствор в этилацетате; 12 мл). После перемешивания реакционной смеси при 20°C в течение 1 часа ее концентрировали в вакууме с получением **C16** в виде белого твердого вещества. Выход: 370 мг, 1,28 ммоль, 93%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 7.50-7.39 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.93-4.71 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.24-3.98 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H).

*Стадия 3. Синтез бензил-(3R,4R)-3-{{(2-{5-[3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-ил)карбонил}амино}-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (C17)*

В смесь **P1** (170 мг, 0,502 ммоль), **C16** (145 мг, 0,502 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,263 мл, 1,51 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ; 287 мг, 0,755 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 2 часов, после чего ее объединяли с двумя продуктами аналогичных реакций, проведенных с использованием **C16** (42,7 мг, 0,148 ммоль и 171 мг, 0,592 ммоль), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. После хроматографии на силикагеле (градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире) был получен **C17** в виде желтого твердого вещества. Суммарный выход: 540 мг, 0,943 ммоль, 76%. ЖХ-МС *m/z* 573,1 [M+H]<sup>+</sup>.

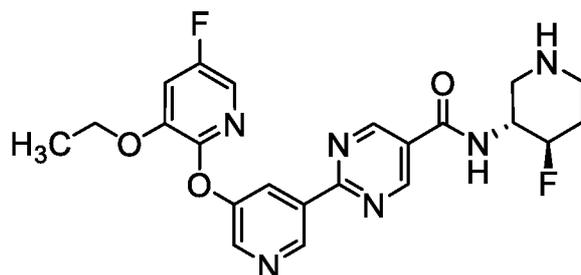
*Стадия 4. Синтез 2-{5-[3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид (5)*

Смесь **C17** (300 мг, 0,524 ммоль) и 10%-ного палладия на угле (300 мг) в этаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 2 часов при 15°C. После объединения реакционной смеси с двумя продуктами аналогичных реакций, проведенных с использованием **C17** (200 мг, 0,349 ммоль и 40 мг, 70 мкмоль), смесь фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксида аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 50% В) с получением 2-{5-[3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 174 мг, 0,397 ммоль, 42%. ЖХ-МС *m/z* 439,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

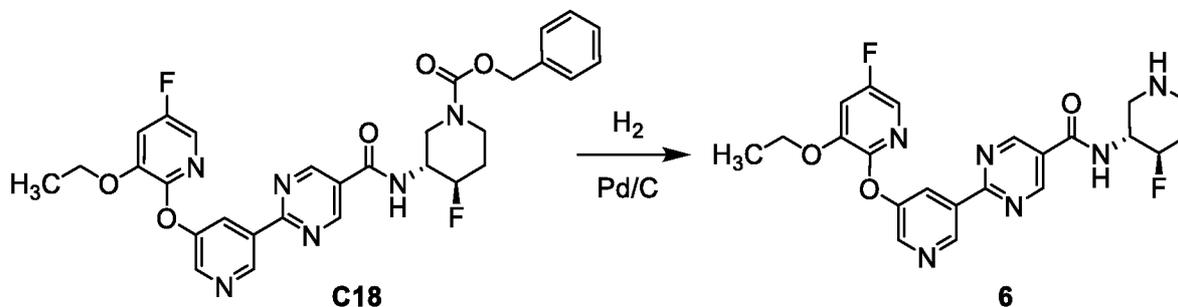
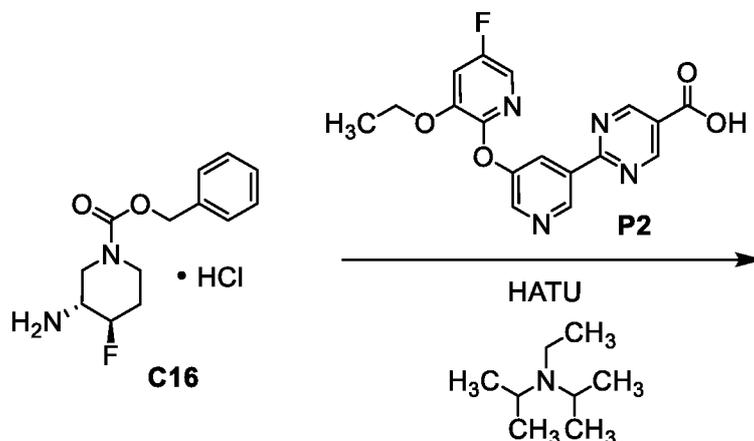
ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9.52 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.65 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8.56 (dd,  $J = 2,7, 1,8$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.17 (br d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.02 (dd,  $J = 7,9, 4,9$  Гц, 1H), 4.86-4.66 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.18 (q,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3.36 (ddd,  $J = 12,3, 3,4, 3,4$  Гц, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.11-1.81 (m, 2H), 1.50 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

### Пример 6

2-{5-[(3-Этоксипиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}-N-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]тиримидин-5-карбоксамид (6)



6



Стадия 1. Синтез бензил-(3R,4R)-3-[[2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]тиридин-3-ил}тиримидин-5-ил]карбонил]амино}-4-фторпиперидин-1-

*карбоксилата (C18)*

В смесь **P2** (50 мг, 0,14 ммоль), **C16** (40,5 мг, 0,140 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (73,3 мкл, 0,421 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ; 80 мг, 0,21 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 18°C в течение 2 часов ее объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием **C16** (24,3 мг, 84,2 мкмоль), затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки остатка препаративной тонкослойной хроматографией (элюент: этилацетат) получили **C18** в виде желтого твердого вещества. Суммарный выход: 90 мг, 0,152 ммоль, 68%. ЖХ-МС *m/z* 591,1 [M+H]<sup>+</sup>.

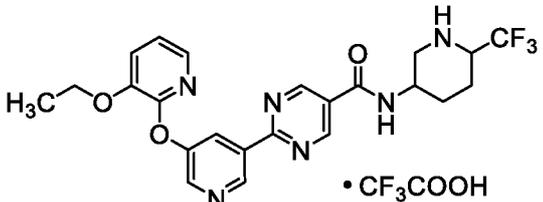
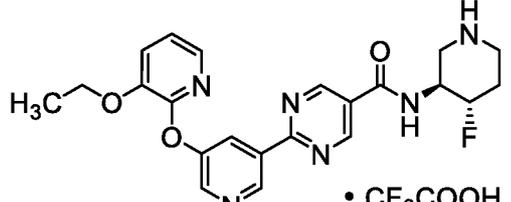
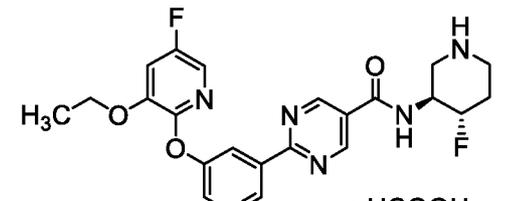
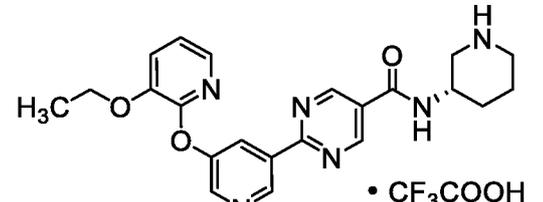
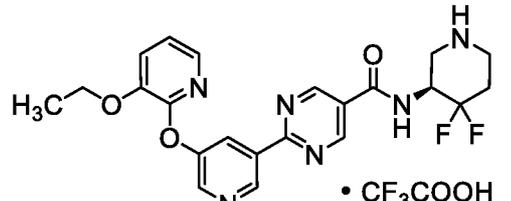
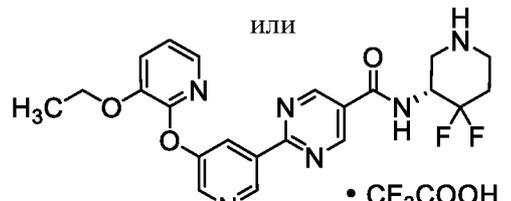
*Стадия 2. Синтез 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид (6)*

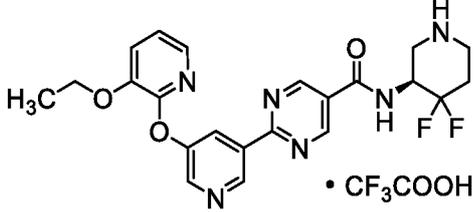
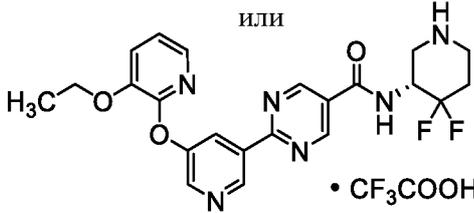
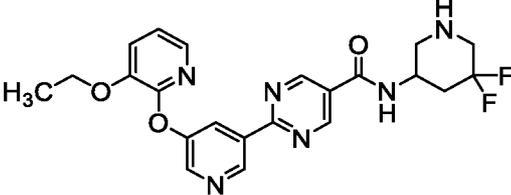
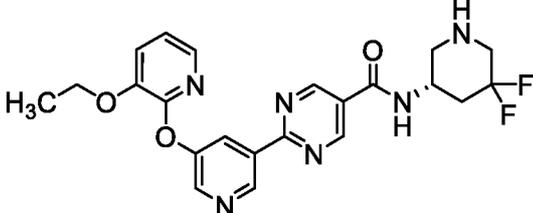
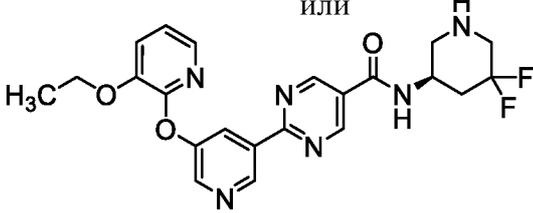
Смесь **C18** (70 мг, 0,12 ммоль) и 10%-ного палладия на угле (100 мг) в этаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 2 часов при 15°C, после чего ее объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием **C18** (20 мг, 34 мкмоль), и фильтровали через слой диатомовой земли. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксид аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 50% В) получили 2-{5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-*N*-[(3*R*,4*R*)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества. Выход: 14,2 мг, 31,1 мкмоль, 20%. ЖХ-МС *m/z* 457,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.52 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.63 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8.53 (dd, *J* = 2.7, 1,8 Гц, 1H), 7.58 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7.16-7.09 (br m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 2,6 Гц, 1H), 4.86-4.68 (m, *J*<sub>HF</sub> = 47,2 Гц, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.36 (ddd, *J* = 12.2, 3.5, 3,4 Гц, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 2H), 1.51 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

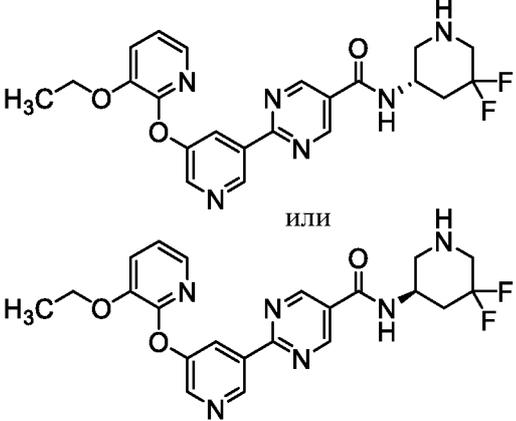
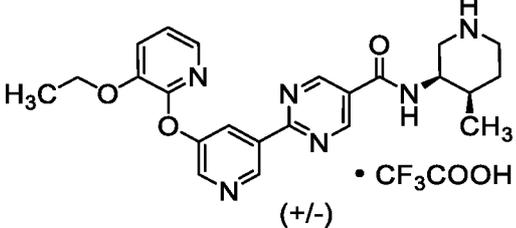
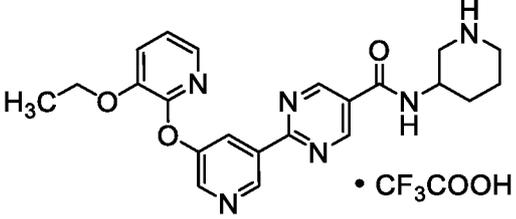
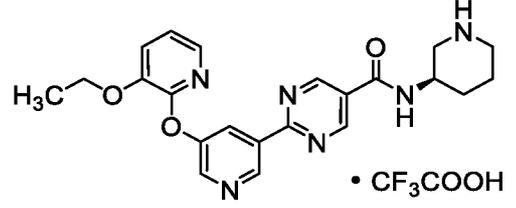
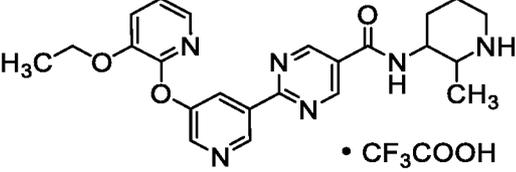
**Примеры 7-25**

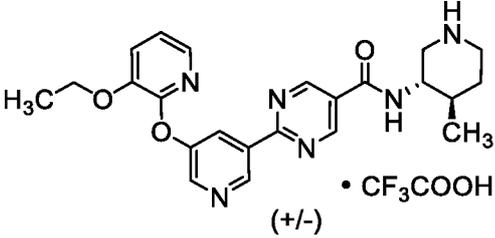
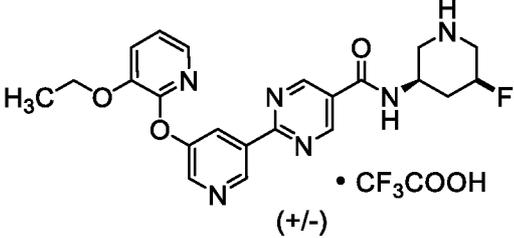
Таблица 1. Способ синтеза и структура соединений Примеров 7-25. Соединения приведенных ниже примеров получены способами, аналогичными способам, описанными в идентифицированных Примерах, и из соответствующих аналогичных исходных веществ.



Номер Примера	Способ синтеза; некоммерческие исходные вещества	Структура
11	Пример 9 <sup>5</sup>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>один энантиомер из Примера 9; ENT-2</p>
12	Пример 1; <b>P1</b>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>
13	Пример 5 <sup>6</sup> ; <b>P2</b>	 <p>• HCOOH</p>
14	Пример 5 <sup>1</sup> ; <b>P1</b>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>
15	Пример 14 <sup>7</sup> ; <b>P1</b>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>или</p>  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>Из элюированного первым энантиомера промежуточного соединения (см. примечание 7)</p>

Номер Примера	Способ синтеза; некоммерческие исходные вещества	Структура
16	Пример 14 <sup>7</sup> ; P1	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>или</p>  <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>Из элюированного вторым энантиомера промежуточного соединения (см. примечание 9)</p>
17	Пример 1 <sup>1,3</sup> ; P1	
18	Пример 17 <sup>8</sup>	 <p>или</p>  <p>ENT-1</p>

Номер Примера	Способ синтеза; некоммерческие исходные вещества	Структура
19	Пример 17 <sup>8</sup>	 <p style="text-align: center;">или</p> <p style="text-align: center;">ENT-2</p>
20	Пример 14; <b>P1</b>	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH (+/-)</p>
21	Пример 14; <b>P1</b>	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH</p>
22	Пример 14; <b>P1</b>	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH</p>
23	Пример 14; <b>P1</b>	 <p style="text-align: center;">• CF<sub>3</sub>COOH смесь стереоизомеров</p>

Номер Примера	Способ синтеза; некоммерческие исходные вещества	Структура
24	Пример 14; <b>P1</b>	
25	Пример 5 <sup>9</sup> ; <b>P1</b>	

1. В этом случае реагент с азотом в боковой цепи пиперидина защищали *трет*-бутоксикарбонильной группой. После реакции амидного сочетания защитную группу продукта удаляли с использованием трифторуксусной кислоты.

2. Реакция бензил-хлорформиата с *трет*-бутил-[6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]карбаматом в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина привела к получению бензил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата, защитную группу которого удаляли с использованием трифторуксусной кислоты с получением нужного бензил-5-амино-2-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде смеси стереоизомеров.

3. В этом случае амидное сочетание было опосредовано 2-хлор-1-метилпиперидиния йодидом (реагент Мукаямы) и триэтиламино.

4. Рацемические *цис* и *транс* продукты разделяли обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,04% гидроксида аммония и 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 23% до 53% В). Элюировавшийся первым изомер был обозначен как Пример 8, и элюировавшийся вторым изомер как Пример 9.

5. Соединение Примера 9 разделяли на составляющие его энантиомеры сверхкритической флюидной хроматографией {колонка: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 мкм; подвижная фаза: 7:3 диоксид углерода/[этанол, содержащий 0,2% (7М аммиака в метаноле)]}. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как Пример 10, и элюировавшийся вторым энантиомер как Пример 11. Время удерживания для Примера

10: 6,48 мин [колонка: Phenomenex Lux Amylose-1, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,0 минуты, затем от 5% до 60% В за 8,0 минут; скорость потока: 3,0 мл/мин; обратное давление: 120 бар]. Время удерживания для Примера 11: 6,68 минут (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для Примера 10). Эти два соединения являются энантиомерами друг друга, но имеют неопределенную относительную и абсолютную стереохимию.

6. Боковая цепь пиперидина, использованная для Примера 13, представляла собой *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоксилат; после амидного сочетания удаление защитной группы проводили с использованием трифторуксусной кислоты.

7. Реакция *трет*-бутил-*rac*-(3*R*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата с бензилхлорформиатом и карбонатом натрия с последующим окислением продукта 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1*H*)-оном (перйодинан Десс-Мартина) привела к получению *трет*-бутил-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-4-оксопиперидин-1-карбоксилата. Дифторирование этого вещества с использованием трифторида (диэтиламино)серы дало *трет*-бутил-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат, который разделяли на составляющие его энантиомеры сверхкритической флюидной хроматографией [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; подвижная фаза: 85:15 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,15% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер имел время удерживания 2,73 минут (колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% В за 5 минут; скорость потока: 2,5 мл/мин). Элюировавшийся вторым энантиомер показал время удерживания 3,08 минут в таких же условиях. С элюировавшегося первым энантиомера защитную группу удаляли гидрированием над гидроксидом палладия с получением одного энантиомера *трет*-бутил-3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата; это вещество показало отрицательное (-) вращение и было использовано в синтезе соединения Примера 15. С элюировавшегося вторым энантиомера защитную группу удаляли таким же образом с получением другого энантиомера *трет*-бутил-3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, который показал положительное (+) вращение и был использован в синтезе соединения Примера 16.

8. Соединение Примера 17 разделяли на составляющие его энантиомеры

сверхкритической флюидной хроматографией [колонка: Chiral Technologies Chiralpak IC, 5 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония)]. Элюировавшийся первым энантиомер был обозначен как Пример 18, и он имел время удерживания 3,42 мин ([колонка: Chiral Technologies Chiralpak IC, 3 мкм; подвижная фаза: 3:2 диоксид углерода/(этанол, содержащий 0,05% диэтиламина); скорость потока 2,5 мл/мин]. Элюировавшийся вторым энантиомер был обозначен как Пример 19, и он имел время удерживания 4,42 минут (аналитические условия, идентичные условиям, использованным для Примера @521).

9. Пиперидиновая боковая цепь, использованная для Примера 25, представляла собой *трет*-бутил-*rac*-(3*R*,5*S*)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбоксилат; после амидного сочетания защитную группу удаляли с использованием трифторуксусной кислоты.

Таблица 2. Названия соединений и физико-химические данные для соединений  
Примеров 7-25

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
7	2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамида трифторацетатная соль	1,82 минут <sup>1</sup> ; 439,1

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
8	<p>Элюировавшийся первым изомер (смотри примечание 4 под Таблицей 1);</p> <p><i>rac</i>-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-<i>N</i>-[(3<i>R</i>,6<i>S</i>)-6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>или</p> <p><i>rac</i>-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-<i>N</i>-[(3<i>R</i>,6<i>R</i>)-6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>Элюировавшийся первым изомер; характеристические пики: 9.62-9.42 (m, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.73-8.59 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1,5 Гц, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4,9 Гц, 1H), 6.26 (br d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3.51 (br d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.50 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); 489,3</p>
9	<p>Элюировавшийся вторым изомер (см. примечание 4 под Таблицей 1);</p> <p><i>rac</i>-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-<i>N</i>-[(3<i>R</i>,6<i>S</i>)-6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>или</p> <p><i>rac</i>-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-<i>N</i>-[(3<i>R</i>,6<i>R</i>)-6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>Элюировавшийся вторым изомер; 9.60-9.48 (m, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.71-8.61 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1,5 Гц, 1H), 7.3-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.20 (br d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4,9 Гц, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.16 (br d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 3.01 (br d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 3H, предполагаемый; частично скрыт пиком воды), 1.50 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); 489,3</p>

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
10	Элюировавшийся первым энантиомер, полученный разделением соединения Примера 9 (см. примечание 5 под Таблицей 1); 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль, ENT-1	1,91 мин <sup>1</sup> ; 489,4
11	Элюировавшийся вторым энантиомер, полученный разделением соединения Примера 9 (см. примечание 5 под Таблицей 1); 2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль, ENT-2	1,91 мин <sup>1</sup> ; 489,4
12	2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	9.83 (br s, 2H), 9.63 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.12 (br d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 9.05 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Гц, 1H), 8.77 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.70 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Гц, 1H), 4.92 (br d, $J_{HF} = 46,1$ Гц, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.58 (br AB кватрет, $J_{AB} = 13$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 55$ Гц, 2H), 3.44-3.29 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.49 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); 439,4

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
13	2-{5-[(3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид формиатная соль	Характеристические пики: 9.48 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.62 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8.52 (dd, $J = 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.05 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Гц, 1H), 4.77-4.44 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 1H), 1.50 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); 457,1
14	2-{5-[(3-этокси-пиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}-N-[(3 <i>S</i> )-пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,29 мин <sup>2</sup> ; 421
15	из элюировавшегося первым энантиомера промежуточного соединения (см. примечание 7 под Таблицей 1); N-[(3 <i>S</i> )-4,4-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этокси-пиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль или N-[(3 <i>R</i> )-4,4-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этокси-пиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,50 мин <sup>2</sup> ; 457

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
16	Из элюировавшегося вторым энантиомера промежуточного соединения (см. примечание 7 под Таблицей 1); <i>N</i> -[(3 <i>S</i> )-4,4-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамида трифторацетатная соль или <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-4,4-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамида трифторацетатная соль	2,48 минут <sup>2</sup> ; 457
17	<i>N</i> -(5,5-дифторпиперидин-3-ил)-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид	9.51 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.65 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 7.71 (br d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7.3-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.02 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6.96 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.39-2.12 (m, 2H), 1.50 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); 457,4

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
18	Элюировавшийся первым энантиомер (см. примечание 8 под Таблицей 1); <i>N</i> -[(3 <i>S</i> )-5,5-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид или <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-5,5-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид	9.55-9.49 (m, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.71 (br d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7.3-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.02 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 6.95 (br d, $J = 8$ Гц, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 3H), 2.39-2.11 (m, 2H), 1.50 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); 457,4
19	Элюировавшийся вторым энантиомер (см. примечание 8 под Таблицей 1); <i>N</i> -[(3 <i>S</i> )-5,5-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид или <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-5,5-дифторпиперидин-3-ил]-2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}пиримидин-5-карбоксамид	9.52 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.65 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8.56 (dd, $J = 2, 2$ Гц, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.3-7.23 (m, 1H, предполагаемый; частично скрыт пиком растворителя), 7.03 (dd, $J = 7,9, 5,0$ Гц, 1H), 6.92 (br d, $J = 8$ Гц, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.39-2.12 (m, 2H), 1.50 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); 457,4
20	<i>rac</i> -2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-метилпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,38 мин <sup>2</sup> ; 435

Номер Примера	Название соединения	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ); масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> , или ВЭЖХ время удерживания; масс-спектр $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (если не указано иное)
21	2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -(пиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,37 мин <sup>2</sup> ; 421
22	2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-пиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,64 мин <sup>2</sup> ; 421
23	2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -(2-метилпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль, смесь стереоизомеров	2,39 мин <sup>2</sup> ; 435
24	<i>rac</i> -2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-метилпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	2,42 мин <sup>2</sup> ; 435
25	<i>rac</i> -2-{5-[(3-этоксипиридин-2-ил)окси]пиридин-3-ил}- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид трифторацетатная соль	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.40 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.15-8.93 (br s, 2H), 8.79 (br d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1,8 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1,5 Гц, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1,5 Гц, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4,8 Гц, 1H), 5.01 (br d, <i>J</i> <sub>HF</sub> = 45,8 Гц, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.39 (br d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 8,1 Гц, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); 439,2

1. Условия для аналитической ВЭЖХ: Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусной кислоты в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (об./об.); градиент: от 5,0% до 95% В, линейный за 4,0 минуты; скорость потока: 2 мл/мин.

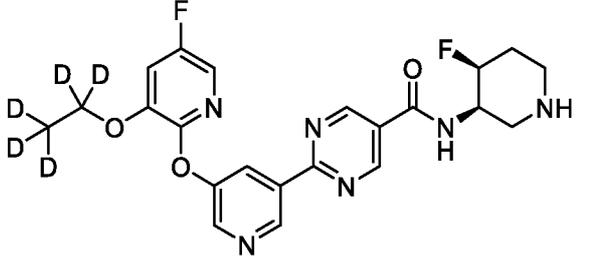
2. Условия для аналитической ВЭЖХ: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 минуты; от 5% до 100% В за 3,4 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин.

### Примеры D1-D3

Таблица 3 включает в себя три профетических примера с введенной дейтерированной этильной группой. Для получения этих соединений могут быть использованы варианты способов, описанных выше, используя опыт специалиста в данной области. Соединение Примера **D1** может быть получено из промежуточных соединений **P3** и **P4** способом, аналогичным способу, описанному в Примере 4. Соединения Примеров **D2** и **D3** могут быть получены из дейтерированной версии соединения **P2** способами, использованными для получения соединений Примеров 2 и 1 соответственно.

Таблица 3. Название и структура соединений Примеров **D1-D3**

Номер Примера	Название соединения	Структура
D1	2-{5-(((3-Этокси- <i>d</i> <sub>5</sub> )пиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил}-N-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид	
D2	2-{5-(((3-Этокси- <i>d</i> <sub>5</sub> )-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил}-N-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид	

Номер Примера	Название соединения	Структура
D3	2-{5-[[[(3-Этоксид <sub>5</sub> )-5-фторпиридин-2-ил]окси]пиридин-3-ил]-N-[(3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил]пиримидин-5-карбоксамид	

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Нижеследующие протоколы, разумеется, могут быть изменены специалистами в данной области.

#### Создание конструкции для DGAT2 человека (hDGAT2)

Конструкция для hDGAT2 была создана с N-концевой FLAG-меткой (октапептид с аминокислотной последовательностью AspTyrLysAspAspAspLys). Для создания конструкции hDGAT2 с FLAG-меткой кДНК для hDGAT2 была специально синтезирована в корпорации Genscript и клонирована в вектор pFastBac1 (Invitrogen) с использованием рестрикционных ферментов BamHI/XhoI для создания имеющей N-концевую FLAG-метку конструкции pFastBac1-FLAG-hDGAT2 (аминокислоты 1-388). Конструкцию подтверждали путем секвенирования в обоих направлениях.

#### Экспрессия DGAT2 и приготовление мембранной фракции DGAT2

Рекомбинантный бакуловир для hDGAT2 с концевой FLAG-меткой продуцировали в клетках насекомых SF9 с использованием бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Для экспрессии hDGAT2 клетки SF9 (20 л), выращиваемые в средах Sf900II, инфицировали бакуловиром для hDGAT2 при кратности инфицирования 1 в мешке биореактора Wave Bioreactor System 20/50P (GE Healthcare). После 40 часов инфицирования клетки затем собирали центрифугированием при 5000 x g. Клеточные осадки промывали путем ресуспендирования в забуференном фосфатами физиологическом растворе (PBS) и собирали центрифугированием при 5000 x g. Клеточную массу подвергали быстрому замораживанию в жидком N<sub>2</sub> и хранили при -80°C до тех пор, пока не потребуется. Если не указано иное, то все нижеприведенные операции проводили при 4°C. Клетки ресуспендировали в лизирующем буфере (50 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 250 мМ сахарозы), включающем в себя 1 мМ этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и полный

ингибирующий протеазы коктейль (Roche Diagnostics) в соотношении 3 мл буфера на 1 г клеточной массы. Клетки подвергали лизису гомогенизатором Даунса. Клеточный дебрис удаляли центрифугированием при 1000 x g в течение 20 мин, и надосадочную жидкость центрифугировали при 100000 x g в течение 1 часа. Полученный в результате осадок трижды промывали путем заполнения доверху пробирок для ультрацентрифугирования охлажденным на льду PBS, затем декантировали. Промытый осадок ресуспендировали при осторожном перемешивании в течение 1 часа в лизирующем буфере, содержащем 8 mM 3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфоната (CHAPS), в соотношении 1 мл буфера на 1 г исходной клеточной массы, и вновь центрифугировали при 100000 x g в течение 1 часа. Полученную в результате надосадочную жидкость аликвотировали, быстро замораживали в жидком N<sub>2</sub>, и хранили при -80°C до использования.

#### Анализ DGAT2 *in vitro* и определение значений IC<sub>50</sub> для ингибиторов DGAT2

Для определения значений IC<sub>50</sub> реакции проводили в 384-луночных белых полипропиленовых планшетах (Nunc) в общем объеме 20 мкл. К 1 мкл соединений, растворенных в 100% DMSO и нанесенных на дно каждой лунки, добавляли по 5 мкл 0,04% бычьего сывороточного альбумина (BSA) (без жирных кислот, Sigma Aldrich), и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Мембранные фракции hDGAT2 разбавляли в 100 mM Hepes-NaOH, pH 7,4, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, содержащем 200 нМ метиларахидонилфторфосфоната (Cayman Chemical; высушенного из этилацетатного исходного раствора под газом аргоном и растворенного в DMSO в виде 5 mM исходного раствора). 10 мкл этого ферментативного рабочего раствора добавляли в планшеты, и инкубирование продолжали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакции DGAT2 инициировали добавлением 4 мкл субстратов, содержащих 30 мкМ [1-<sup>14</sup>C]деканойл-CoA (специально синтезированного Perkin Elmer, 50 мКи/ммоль) и 125 мкМ 1,2-дидеканоил-*sn*-глицерина (Avanti Polar Lipids), растворенных в 12,5% ацетоне. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин, и реакции останавливали добавлением 5 мкл 1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. После добавления 45 мкл MicroScint-E (Perkin-Elmer) планшеты запечатывали защитными покрытиями Top Seal-A (Perkin-Elmer), и распределение субстратов и продуктов по фазам осуществляли с использованием микропланшетного орбитального шейкера HT-91100 (Big Bear Automation, Santa Clara, CA). Планшеты центрифугировали при 2000 x g в течение 1 минуты в центрифуге Allegra 6R (Beckman Coulter) и затем снова запечатывали свежими покрытиями, после чего считывали в сцинтилляционном

счетчике 1450 Microbeta Wallac Trilux Scintillation Counter (Perkin Elmer). Активность DGAT2 измеряли путем количественного определения образовавшегося продукта [<sup>14</sup>C]тридеcanoилглицерина в верхней органической фазе.

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

В приведенной ниже Таблице 4 представлены значения IC<sub>50</sub> для соединений приведенных Примеров в отношении ингибирования DGAT2 в соответствии с вышеописанным анализом. Результаты приведены в виде геометрических средних значений IC<sub>50</sub> с указанным количеством повторов (*n*).

**Таблица 4. Значения IC<sub>50</sub> соединений Примеров в отношении ингибирования DGAT2**

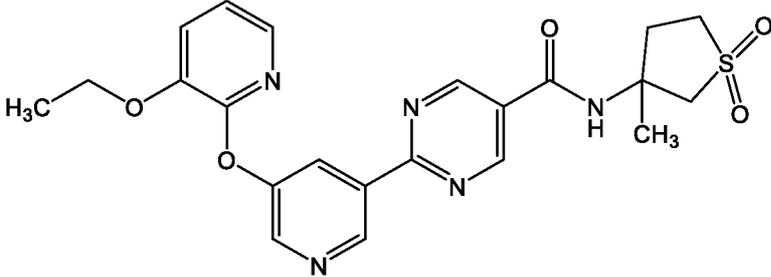
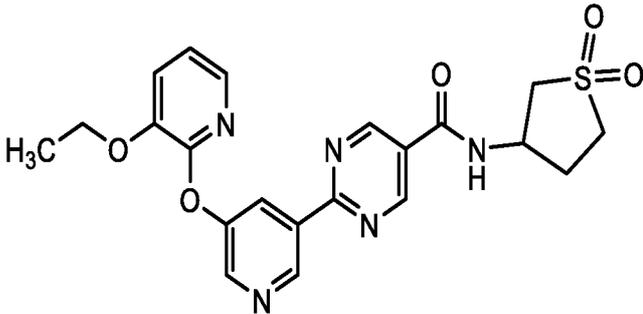
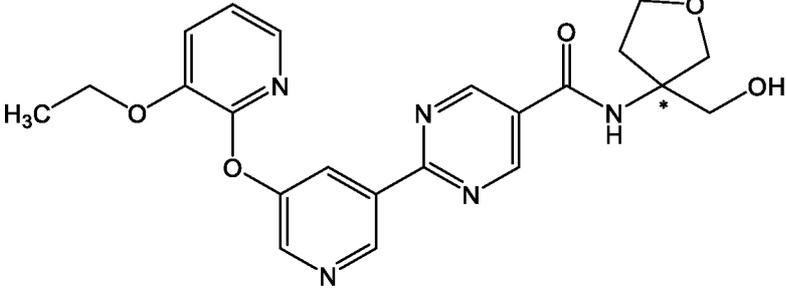
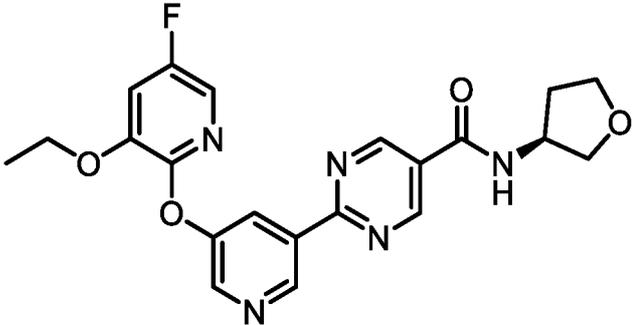
Пример	DGAT2 IC <sub>50</sub> [нМ]	n	Пример	DGAT2 IC <sub>50</sub> [нМ]	n
1	5,8	8	2	8,6	13
3	40	15	4	10	22
5	110	11	6	80	7
7	42	5	8	650	3
9	19	6	10	39	3
11	4,4	3	12	590	9
13	57	3	14	3100	3
15	3300	3	16	480	3
17	230	3	18	140	3

19	240	3	20	2100	3
21	5000	3	22	21000	1
23	14000	1	24	16000	1
25	200	5	WO2018033832 Пр. 1	17	6
WO2018033832 Пр. 2	200	3	WO2018033832 Пр. 3.1	13	4
WO2018033832 Пр. 3.3	200	3	WO2018033832 Пр. 6a	25	9
WO2018033832 Пр. 6b	29	9	WO2018033832 Пр. 8	3,3	8

Соединения Примеров из WO2018033832, упомянутых здесь, показаны в Таблице 4А ниже:

**Таблица 4А: Химические структуры соединений Примеров из WO2018033832**  
(примечание: изображенные ниже стереохимические конфигурации такие, как показано/описано в WO2018033832)

Номер Примера	Химическая структура
1	
2	

3.1	
3.3	
6a и 6b	
8	

### Определение значений $IC_{50}$ для ингибиторов DGAT2 в гепатоцитах человека

Для оценки эффектов ингибиторов DGAT2 в эксперименте на клетках криоконсервированные человеческие гепатоциты (Lot DOO, Celsis, Baltimore, MD) размораживали и помещали в планшеты, покрытые коллагеном типа I, в соответствии с инструкциями производителя. После 18-часового ночного восстановительного периода клетки высевали со средами, содержащими 250 мкг/мл Geltrex Basement Membrane Matrix (Thermo Fisher). На следующий день среды аспирировали и не содержащие сыворотку среды Williams Media E (Thermo Fisher), содержащие 400 мкМ додеканоата

натрия (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) и 2 mM GlutaMAX (Thermo Fisher). Через сорок пять минут селективный ингибитор DGAT1 (Пример 3, WO2009016462, приготовленный в виде 100X исходного раствора в 25% DMSO, 75% PBS) добавляли во все лунки в конечной концентрации (3 мкМ), которая полностью подавляла эндогенную активность DGAT1. Ингибиторы DGAT2 затем добавляли до требуемой конечной концентрации. После предварительного инкубирования в течение 15 минут в каждую лунку добавляли по 0,2 мкКи [<sup>14</sup>C(U)]-глицерина (Perkin Elmer), затем инкубировали в течение 3 часов. В этой точке среды удаляли, и клетки подвергали лизису путем встряхивания на орбитальном шейкере в смеси изопропиловый спирт:тетрагидрофуран (9:1), после чего центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Радиомеченые липиды разделяли с использованием системы растворителей тонкослойной хроматографией, причем растворитель представляет собой смесь гексаны:диэтиловый эфир:ледяная уксусная кислота (75:23:2 об./об./об.). После разделения радиомеченые липиды визуализировали с использованием системы фосфовизуализирующей системы Typhoon 9500 (GE). Полумаксимальные ингибирующие концентрации (значения IC<sub>50</sub>) определяли методом нелинейного регрессионного анализа % ингибирования из кривой доза-ответ с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

В приведенной ниже Таблице 5 представлены значения IC<sub>50</sub> выбранных соединений Примеров в отношении ингибирования DGAT2 в гепатоцитах человека в соответствии с описанным выше анализом. Результаты приведены в виде геометрических средних значений IC<sub>50</sub> с указанием количества повторов (n).

**Таблица 5. Значения IC<sub>50</sub> соединений Примеров в отношении ингибирования DGAT2 в гепатоцитах человека**

Пример	DGAT2 IC <sub>50</sub> [нМ]	n	Пример	DGAT2 IC <sub>50</sub> [нМ]	n
2	4,1	4	3	23	3
4	11	13	5	26	6
6	2,4	2	7	100	3
13	3,8	2	18	20	2
25	>130	3	<b>WO2018033832</b> Пр. 1	2,8	10

### **Воздействие ингибиторов DGAT2 на уровни триглицеридов в плазме крови и печени *in vivo***

Модель западного рациона питания крыс использовали для оценки воздействия лечения ингибиторами DGAT2 на продуцирование триглицеридов в плазме крови и содержание триглицеридов в печени *in vivo*. Самцов крыс Sprague-Dawley содержали в стандартных лабораторных условиях со световым циклом свет в течение 12 часов и темнота в течение 12 часов (свет включался в 06:00). За две недели до начала исследования животных помещали на рацион питания с высоким содержанием жира, высоким содержанием сахарозы и высоким содержанием холестерина (D12079b, Research Diets, New Brunswick, NJ). Этот рацион питания обеспечивал приблизительно 43% килокалорий из углеводов и приблизительно 41% килокалорий из жира. Соединение Примера 4 вводили перорально в виде раствора (объем дозы 10 мл/кг) в 0,5% метилцеллюлозе в деионизированной воде, pH 7,0-7,5 (метилцеллюлоза была получена от Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Животные, которых лечили носителем, получали только водный раствор 0,5% метилцеллюлозы в деионизированной воде, pH 7,0-7,5. Каждое введение выполняли перорально дважды в сутки в течение 7 суток в 08:00 и в 16:00 в суммарной суточной дозе 6, 20, 60 и 200 мг/кг/день. В день 8 животным вводили дозу носителя или соединения Примера 4 в 10:00, и их умерщвляли через 2 часа после введения дозы. Крыс умерщвляли путем удушения диоксидом углерода, и кровь отбирали через латеральную хвостовую вену. Уровни TG в плазме крови определяли с использованием анализатора Roche Hitachi Chemistry в соответствии с инструкциями производителя (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN), и данные анализировали с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Печень собирали при умерщвлении для определения содержания триглицеридов в печени, и ткань немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до анализа. Для оценки уровней триглицеридов в печени срез печени, завернутый в алюминиевую фольгу, растирали в порошок молотком на алюминиевом термоблоке в бане из жидкого азота. Растирание ткани печени приводило к получению однородного порошка. Буфер для гомогенизации Трис pH 7,4, 98,9 миллилитров 0,9% NaCl и 100 микролитров Triton X 100 смешивали в смесителе с магнитной мешалкой в течение 10 минут до использования. Отвешивали навески образцов гомогенной ткани печени приблизительно по сто миллиграммов и помещали их в пробирку Lysing Matrix D (MP Biomedicals, номер по каталогу 6913-100) с 1 мл буфера для гомогенизации. Все образцы затем помещали в FastPrep FP120 (MP Biomedicals, номер по каталогу 6001-120) на 2 минуты или до

гомогенизации ткани. Все образцы затем центрифугировали в течение 30 секунд при 10000 g до появления прозрачной пены в результате гомогенизации. 50 микролитров образца переносили в стерильный планшет и смешивали с 450 микролитрами забуференного фосфатами физиологического раствора Дульбекко (DPBS) для создания разведения 1:10. После ресуспендирования нового образца все образцы переносили в пробирки для образцов клинического анализатора Siemens Advia XPT Clinical Analyzer. Анализ триглицеридов осуществляли по поглощению и выражали в миллиграммах на децилитр. Триглицериды затем нормализовали на грамм ткани в Microsoft Excel. Как суммировано на **Фиг. 4** и **Фиг. 5**, имело место дозозависимое снижение в плазме крови (вплоть до примерно 70%) и в печени (вплоть до 48%) триглицеридов у крыс, которым вводили соединение Примера 4. В случае ответной реакции циркулирующих в крови триглицеридов полученные уровни, которые наблюдались с соединением Примера 4, приблизились к уровням у животных, получавших сбалансированный рацион питания.

**Фиг. 4** графически представляет воздействия множества доз соединения Примера 4 на уровни триглицеридов в плазме крови у получавших западную диету крыс Sprague-Dawley, где уровни триглицеридов в плазме крови определяли из крови, взятой из латеральной хвостовой вены через 2 часа после конечной дозы соединения Примера 4. Данные представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение из 8 животных. Различие между средним значением для группы относительно носителя определяли 1-факторным ANOVA (дисперсионный анализ) с последующим тестом множественных сравнений Даннетта. \*\*\*\* =  $p < 0,0001$  относительно животных, получавших западный рацион питания.

**Фиг. 5** графически представляет воздействия множества доз соединения Примера 4 на триглицериды в печени у получавших западный рацион питания крыс Sprague-Dawley, где уровни триглицеридов в печени определяли из крови, взятой из латеральной хвостовой вены через 2 часа после конечной дозы соединения Примера 4. Данные представляют собой среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение их 8 животных. Различие между средним значением для группы относительно носителя определяли 1-факторным ANOVA с последующим тестом множественных сравнений Даннетта. \*= $p < 0,05$ , \*\*\*= $p < 0,001$ , \*\*\*\*= $p < 0,0001$  относительно животных на западном рационе питания, которым вводили носитель.

### **Определение pKa**

Проиллюстрированные примерами соединения были разработаны как базовые ингибиторы DGAT2. pKa выбранных примеров соединений определяла компания

Analiza, Inc. (Cleveland, OH) согласно методу капиллярного электрофореза, описанному в Shalaeva, M., et al. 2008, *J. Pharm. Sci.*, 97, 2581-2606. Ниже в Таблице 6 показаны наиболее основные рКа, определенные для проиллюстрированных примерами соединений, и они представлены в виде среднего значения из числа повторов (n). Основные соединения связаны с более высоким объемом распределения *in vivo* (Obach, R. S., et al. 2009, *Drug Metab. Dispos.*, 36, 1385-1405; Smith, D. A., et al. 2015, *J. Med. Chem.*, 58, 5691-5698).

**Таблица 6. Наиболее основные значения рКа для выбранных примеров**

Пример	Основной рКа	n	Пример	Основной рКа	n
1	7,7	1	2	7,3	3
3	8,1	3	4	7,5	3
5	7,3	2	6	7,4	2
7	7,5	1	8	5,3	1
9	4,0	1	10	4,7	1
11	4,5	1	12	7,5	1
13	6,7	2	14	9,5	1
16	6,4	1	17	5,4	2
18	5,2	1	19	5,2	1
21	9,1	1	25	6,8	1
WO2018033832 Пр. 1	2,4	1	WO2018033832 Пр. 2	2,5	1
WO2018033832 Пр. 6a	2,3	1	WO2018033832 Пр. 6b	2,4	1

**Определение собственного клиренса в гепатоцитах человека (переносный метод (relay method))**

Для измерения собственного клиренса ( $CL_{int}$ ) в гепатоцитах использовали переносный метод (Di, L., et al. 2012, *Drug Metab. Dispos.*, 40, 1860-1865 и Di, L., et al. 2013, *Drug Metab. Dispos.*, 41, 2018-2023). Использовали криоконсервированные гепатоциты (LOT DCM от BioreclamationIVT). После оттаивания гепатоциты

ресуспендировали в среде William's medium E (заказной номер состава 91-5233EA; Gibco, Grand Island, NY), дополненной Hepes и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Клетки подсчитывали с использованием метода вытеснения трипанового синего, и в 24-луночные планшеты с гепатоцитами, содержащие 0,5 миллиона клеток/мл, добавляли тестируемое соединение в конечной концентрации 1 мкМ (диметилсульфоксид, конечная концентрация 0,025%; метанол, конечная концентрация 0,1125%) в конечном объеме инкубирования 0,50 мл. Планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере 95% воздуха/5%  $\text{CO}_2$  при относительной влажности 75% в течение 4 ч при 150 об/мин в увлажненном инкубаторе. В точки времени 0 и 4 ч 25 мкл суспензии гепатоцитов удаляли из инкубирования и добавляли к 50 мкл охлажденного во льду ацетонитрила (содержащего метопролол, индометацин и терфенадин в качестве внутренних стандартов), чтобы погасить реакцию. Образцы центрифугировали (Eppendorf, Hauppauge, NY) при 3000 об/мин (1439 x g) в течение 10 мин при комнатной температуре, и 50 мкл надосадочной жидкости переносили в чистый планшет, полностью высушивали и перед анализом методом жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) ресуспендировали. Оставшиеся в инкубационном планшете суспензии гепатоцитов центрифугировали (3000 об/мин, 1439 x g, 10 мин, комнатная температура). 300 мкл надосадочной жидкости переносили в чистый 24-луночный планшет и хранили при -80°C до следующего переносного эксперимента. Для второго переносного эксперимента планшеты с надосадочной жидкостью сначала нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут, затем до 37°C в течение 30 мин, и гепатоциты добавляли к образцам до получения конечной плотности клеток 0,5 миллиона клеток/мл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 4 ч, отбирали образцы и обрабатывали, как описано выше. Пять переносов выполняли с получением суммарного времени инкубирования 20 ч, с точками времени отбора образцов 0, 4, 8, 12, 16 и 20 ч. Концентрации тестируемого соединения, определенные в каждой точке времени анализом методом ЖХ-МС/МС, использовали для вычисления собственного клиренса.

В приведенной ниже Таблице 7 указан собственный клиренс для выбранных примеров соединений, который определен описанным выше методом. Данные представлены в виде среднего значения +/- стандартное отклонение с указанным количеством повторов (n).

Таблица 7:  $CL_{int,u}$  в переносном анализе гепатоцитов

Номер Примера	$CL_{int}$ (мкл/мин/миллионов клеток) (+/- стандартное отклонение)	n
4	0,98 +/- 0,22	2
5	1,9 +/- 0,47	2
WO2018033832 Пр. 1	3,9 +/- 0,52	6
WO2018033832 Пр. 2	4,9 +/- 0,17	2
WO2018033832 Пр. 6a	3,2 +/- 0,21	2
WO2018033832 Пр. 6b	2,9 +/- 0,057	2

#### Высокопроизводительное определение собственного клиренса в гепатоцитах человека

Высокоскоростной анализ стабильности гепатоцитов человека выполняли в 384-луночном формате (Di, L., et al. 2012, *Eur. J. Med. Chem.*, **57**, 441-448). Собранные в пул криоконсервированные гепатоциты человека от 10 доноров были приобретены в BioreclamationIVT (Baltimore, MD, Lot DCM). Криоконсервированные гепатоциты человека оттаивали, и их ресуспендировали в среде William's medium E (WEM GIBCO, заказной номер состава A28859EA), дополненной HEPES и  $Na_2CO_3$ . Клетки подсчитывали методом вытеснения трипанового синего. Жидкостной дозатор Multidrop<sup>®</sup> (Multidrop DW, Thermo Scientific, Waltham, MA) использовали для добавления суспензий гепатоцитов в 384-луночные планшеты. Планшеты с клетками накрывали и переносили в рабочую станцию Sciclone<sup>®</sup> ALH 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), оснащенную двумя 6-позиционными теплообменниками Mesouq. Тестируемые соединения разбавляли на Sciclone<sup>®</sup> буфером и добавляли к гепатоцитам. Конечная инкубационная смесь содержала 0,5 миллиона клеток/мл и 1 мкМ тестируемого соединения в общем объеме 15 мкл с 0,01% DMSO. Инкубирование проводили при 37°C.

В различные точки времени (0, 3, 10, 30, 60, 120, 240 мин) реакции гасили холодным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт (соединение Примера 39А из WO1999/57125). Образцы центрифугировали (Eppendorf, Hauppauge, NY) при 3000 об/мин в течение 5 мин при 4°C. Надосадочные жидкости переносили с использованием жидкостного манипулятора BioMek® FX (Beckman Coulter, Inc. Danvers MA) в новые планшеты с добавлением воды, которые запечатывали до анализа методом ЖХ-МС/МС. В приведенной ниже Таблице 8 показан собственный клиренс для выбранных примеров соединений, который определен в высокопроизводительном анализе гепатоцитов человека, описанном выше. Данные представлены в виде среднего значения +/- стандартное отклонение с указанным количеством повторов (n).

**Таблица 8:  $CL_{int}$  в высокопроизводительном анализе гепатоцитов человека**

Пример	$CL_{int}$ (мкл/мин/ $10^6$ клеток) (+/- ст. откл.)	n	Пример	$CL_{int}$ (мкл/мин/ $10^6$ клеток) (+/- ст. откл.)	n
1	<2,7 +/- 0,72	10	2	3,6 +/- 1,2	22
3	<1,9 +/- 0,35	20	4	<1,8 +/- 0,041	14
5	<1,9 +/- 0,39	10	6	4,7 +/- 1,0	12
7	<1,8 +/- 0,30	10	8	12 +/- 1,6	2
9	54 +/- 8,4	2	10	27 +/- 3,6	2
11	38 +/- 2,0	2	12	<2,6 +/- 0,56	10
13	12 +/- 0,23	2	14	<1,8 +/- 0,11	10
15	5,3 +/- 0,68	2	16	4,7 +/- 1,4	10
17	8,3 +/- 0,71	2	18	9,3 +/- 1,2	2
19	14 +/- 1,4	2	25	6,5 +/- 2,1	10
WO2018033832 Пр. 1	<3,8 +/- 1,1	15	WO2018033832 Пр. 2	4,7 +/- 0,55	4
WO2018033832	9,3 +/- 1,1	2	WO2018033832	5,1 +/- 0,69	2

<b>Пр. 3.1</b>			<b>Пр. 3.3</b>		
<b>WO2018033832</b> <b>Пр. 6a</b>	<3,8 +/- 1,1	4	<b>WO2018033832</b> <b>Пр. 6b</b>	<3,3 +/- 0,49	4
<b>WO2018033832</b> <b>Пр. 8</b>	9,3 +/- 0,52	2			

### **Определение собственного клиренса в микросомах печени человека**

Высокопроизводительный анализ стабильности микросом человека выполняли в 384-луночном формате (Di, L., et al. 2012, *Eur. J. Med. Chem.*, **57**, 441-448). Все манипуляции с жидкостями и инкубирование проводили с использованием Biomek FX (Beckman Coulter, Inc., Indianapolis, IN), оснащенного одной 3-позиционной нагревательной панелью Mesour. Собранные в пул микросомы печени человека от 50 доноров (Лот: HLM-103) были приобретены в BD Biosciences (Bedford, MA). Каждая инкубационная смесь содержала тестируемое соединение (1 мкМ), микросомы печени человека (0,25 мкМ белкового эквивалента CYP до концентрации белка 0,806 мг/мл), NADPH 20,9 мМ, MgCl<sub>2</sub> (3,3 мМ) и калийфосфатный буфер (100 мМ с рН 7,4). Конечный реакционный объем составлял 45 мкл и содержал 0,1% DMSO. Инкубирование проводили 37°C. В разные точки времени (например, 1, 4, 7, 12, 20, 25, 45 и 60 мин) добавляли холодный ацетонитрил с масс-спектрометрическим (МС) внутренним стандартом (соединение Примера 39А из WO1999/57125), чтобы погасить реакцию. Планшеты центрифугировали при 3000 об/мин в течение 1 мин при 4°C (Sorvall RC 3C Plus, Thermo Scientific, Waltham, MA). Планшеты запечатывали и затем анализировали методом ЖХ-МС/МС. Контрольные планшеты подготавливали таким же образом без добавления NADPH кофактора, чтобы контролировать любое не-CYP/FMO-катализируемое снижение. В приведенной ниже Таблице 9 показан собственный клиренс для выбранных примеров соединений, который определен в анализе микросом печени человека, описанном выше. Данные представлены в виде среднего значения +/- стандартное отклонение с указанным количеством повторов (n).

Таблица 9:  $CL_{int}$  в анализе микросом печени человека

Пример	$CL_{int}$ (мкл/мин/мг) (+/- ст. откл.)	n	Пример	$CL_{int}$ (мкл/мин/мг) (+/- ст. откл.)	n
1	<7	1	2	<7	3
3	<7	3	4	<7	6
5	<7	3	6	<7,8 +/- 1,5	3
7	<7	1	8	<14 +/- 10	2
9	>290	2	10	270 +/- 12	2
11	>290	2	12	<7	1
13	35 +/- 3,4	3	14	<8	1
15	21	1	16	17	1
17	23	1	18	19 +/- 1,5	2
19	34 +/- 1,9	2	20	8.9	1
21	<8	1	22	<8	1
23	<8	1	24	<8	1
25	11 +/- 2,3	3	WO2018033832 Пр. 1	11 +/- 2,9	2
WO2018033832 Пр. 2	17 +/- 1,3	2	WO2018033832 Пр. 3.1	30	1
WO2018033832 Пр. 3.3	<8	1	WO2018033832 Пр. 6a	13 +/- 2,0	2
WO2018033832 Пр. 6b	<11 +/- 3,5	3	WO2018033832 Пр. 8	<9,6	3

### Определение термодинамической растворимости в различных средах

Растворимость активных фармацевтических ингредиентов является важной характеристикой в определении биологических показателей и легкости приготовления для разработки лекарственного средства, причем высокая растворимость является предпочтительной (Klein, S. 2010, *The AAPS Journal*, **12**, 397-406; Di, L., et al 2012, *Drug Disc. Today*, **17**, 486-495). Термодинамическую растворимость измеряли в различных

биорелевантных средах, как показано в Таблице 10. Тестируемый образец кристаллического твердого вещества (примерно 7 мг) объединяли в виале с 1 мл релевантного буферного раствора, и смесь крутили на вортексе для смешивания. Если твердое вещество растворялось полностью, то добавляли дополнительное количество твердого вещества с вортексированием до тех пор, пока не получали насыщенный раствор. Смесь насыщенный раствор/твердое вещество закрывали крышкой и подвергали воздействию температурного цикла следующим образом: 1 мин при 25°C; 8 ч при 40°C; 5 ч при 15°C и 12 ч при 25°C. Смесь фильтровали в центрифужном фильтрационном устройстве (0,22 мкм фильтр из PVDF (поливинилиденфторид), MilliporeSigma, Milwaukee, WI) при 13000 об/мин, и концентрацию тестируемого соединения в фильтрате определяли методом ВЭЖХ/УЭЖХ с привязкой к трехточечной стандартной кривой. Забуференный фосфатами физиологический раствор (PBS, pH 6,8, 50 mM фосфатный буфер, 250 mM NaCl). Раствор, имитирующий желудочный сок (SGN pH 1,2, рецептура USP). Раствор, имитирующий кишечный сок натощак (FaSSIF, 3 mM таурохолата натрия, 0,75 mM фосфолипида из соевого лецитина, 50 mM фосфатного буфера, ионную силу доводили до 250 mM NaCl, pH 6,8), и раствор, имитирующий кишечный сок после еды (FeSSIF, 15 mM таурохолата натрия, 3,75 mM фосфолипида из соевого лецитина, 144 mM уксусной кислоты, 50 mM фосфатного буфера, ионную силу доводили до 250 mM NaCl, pH 6,8).

**Таблица 10: Термодинамическая растворимость в биорелевантных средах**

<b>Номер Примера</b>	<b>Буфер</b>	<b>Растворимость (мг/мл)</b>
4	PBS, pH 6,8	0,58
<b>WO2018033832 Пр. 1, Форма 1</b>	PBS, pH 6,8	0,043
<b>WO2018033832 Пр. 1, Форма 2</b>	PBS, pH 6,8	0,060
4	SGN pH 1,2	>27
<b>WO2018033832 Пр. 1, Форма 1</b>	SGN pH 1,2	0,078
<b>WO2018033832</b>	SGN pH 1,2	1,082

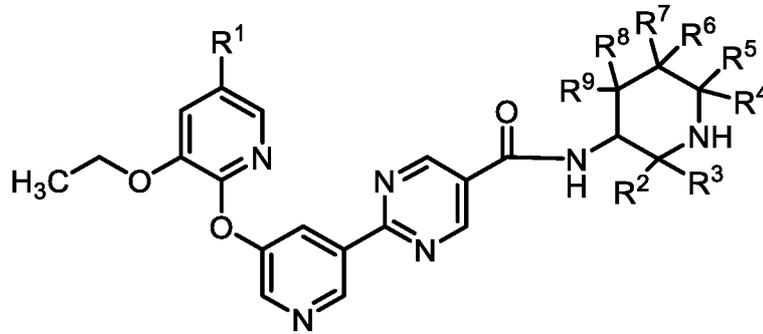
<b>Пр. 1, Форма 2</b>		
4	FaSSIF pH 6,8	0,955 (n=2)
<b>WO2018033832</b> <b>Пр. 1, Форма 1</b>	FaSSIF pH 6,8	0,069
<b>WO2018033832</b> <b>Пр. 1, Форма 2</b>	FaSSIF pH 6,8	0,093

По всему тексту данной заявки упоминаются различные публикации. Описания этих публикаций во всей их полноте для всех целей включены в эту заявку посредством ссылки.

Специалистам в данной области будет очевидно, что могут быть сделаны различные модификации и варианты в изобретении, не выходящие за рамки объема или замысла изобретения. Другие воплощения изобретения будут очевидны специалистам в данной области из описания и практики изобретения, раскрытого в данном документе. Предполагается, что описание изобретения и примеры считаются только иллюстративными, а объем и замысел изобретения определены нижеследующей формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



(I)

где

$R^1$  представляет собой H или фтор;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, выбраны из H и  $(C_1-C_3)$ фторалкила, и

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо, выбраны из H, фтора и  $(C_1-C_3)$ фторалкила; и

где 1 или 2 из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  является(ются) иным(и), чем H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, выбраны из H и  $(C_1)$ фторалкила, и  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора; где 1 или 2 из  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  является(ются) иным(и), чем H; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой H; и  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора; где по меньшей мере один из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора, где по меньшей мере один из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^7$  и  $R^8$ , каждый независимо, выбраны из H,  $(C_1)$ фторалкила и фтора, где по меньшей мере один из  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой H; и  $R^7$  представляет собой  $(C_1)$ фторалкил или фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> представляют собой H; и R<sup>7</sup> представляет собой фтор; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида,

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида,

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида,

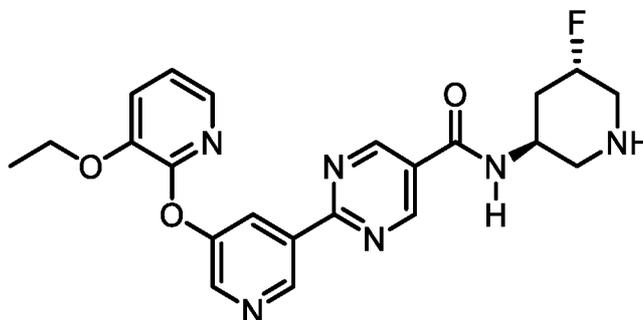
2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида;

2-(5-((3-этокси-5-фторпиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида; и

2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, представляющее собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.

11. Соединение, представляющее собой гидрохлорид 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида.

12. Соединение, представляющее собой тозилат 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида.

13. Соединение, представляющее собой 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(5-фторпиперидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид.

14. Способ лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни

печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и печеночноклеточной карциномой, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

**15.** Способ по п. 14, в котором лечат неалкогольный стеатогепатит.

**16.** Способ по п. 14, в котором лечат неалкогольную жировую болезнь печени.

**17.** Способ по п. 14, в котором лечат неалкогольный стеатогепатит с фиброзом печени.

**18.** Способ снижения по меньшей мере на один балл степени тяжести по шкале активности неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (NAS) по сравнению с исходным значением, включающий стадию измерения исходного значения NAS у человека, введения указанному человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и измерения NAS у указанного человека.

**19.** Способ снижения по меньшей мере на два балла степени тяжести по шкале активности неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (NAS) по сравнению с исходным значением, включающий стадию измерения исходного значения NAS у человека, введения указанному человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и измерения NAS у указанного человека.

**20.** Способ лечения гипертриглицеридемии, атеросклероза, инфаркта миокарда, дислипидемии, коронарной болезни сердца, гиперapoлипопротеинемии В, ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа, гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенных уровней глюкозы в плазме крови натощак, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении терапевтически эффективного количества соединения по любому из 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.

**21.** Способ по п. 20, в котором лечат гипертриглицеридемию.

**22.** Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по пп. 1-13 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

**23.** Фармацевтическая комбинированная композиция, содержащая: терапевтически эффективное количество композиции, содержащей:

первое соединение, где указанное первое соединение представляет собой соединение по пп 1-13 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения;

второе соединение, где указанное второе соединение представляет собой противодиабетический агент, агент для лечения неалкогольного стеатогепатита, агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени, агент, снижающий уровень холестерина или липидов или агент для лечения сердечной недостаточности, и

фармацевтический носитель, наполнитель или разбавитель.

**24.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент для лечения неалкогольного стеатогепатита или агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени представляет собой ингибитор АСС (ацетил-СоА карбоксилаза), ингибитор КНК (кетогексокиназа), ингибитор ВСКДК (киназа дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью), агонист FXR (фарнезоидный рецептор X), метформин, аналог инкретина или агонист рецептора GLP-1 (глюкагоноподобный пептид 1).

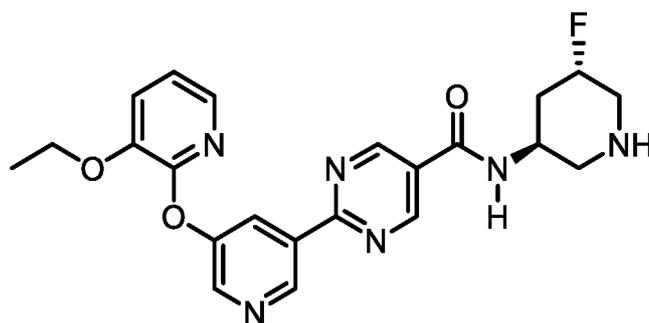
**25.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент для лечения неалкогольного стеатогепатита или агент для лечения неалкогольной жировой болезни печени представляет собой 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиперидин-2-ил)бензойную кислоту, [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту, 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту, 2-((4-((*S*)-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиперидин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, или их фармацевтически приемлемую соль.

**26.** Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный противодиабетический агент представляет собой ингибитор SGLT-2 (натрий-глюкозный котранспортер 2), ингибитор ВСКДК, метформин, аналог инкретина, модулятор рецептора инкретина, ингибитор DPP-4 (дипептидилпептидаза 4) или агонист PPAR (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом).

27. Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 26, где указанный противодиабетический агент представляет собой метформин, ситаглиптин, эртуглифлозин, 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту или 2-(((4-((*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновую кислоту.

28. Фармацевтическая комбинированная композиция по п. 23, где указанный агент против сердечной недостаточности или агент, снижающий уровень холестерина или липидов, представляет собой ингибитор АСЕ (ангиотензинпревращающий фермент), блокатор рецептора ангиотензина, ингибитор ВСКДК, блокатор рецептора ангиотензина-ингибитор неприлизина, блокатор бета-адренергического рецептора, блокатор кальциевых каналов, фибрат, ингибитор HMG-CoA-редуктазы (гидроксиметилглутарил-CoA-редуктаза) или сосудорасширяющее средство.

29. Кристалл, содержащий соединение, имеющее структуру:



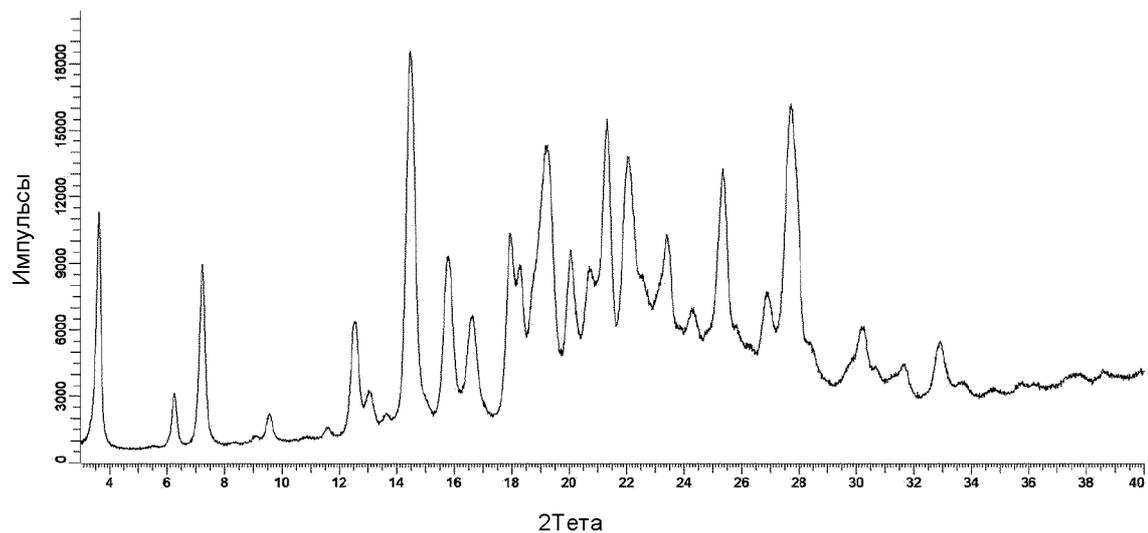
или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Кристалл по п. 29, где кристалл содержит *para*-толуолсульфонатную соль соединения.

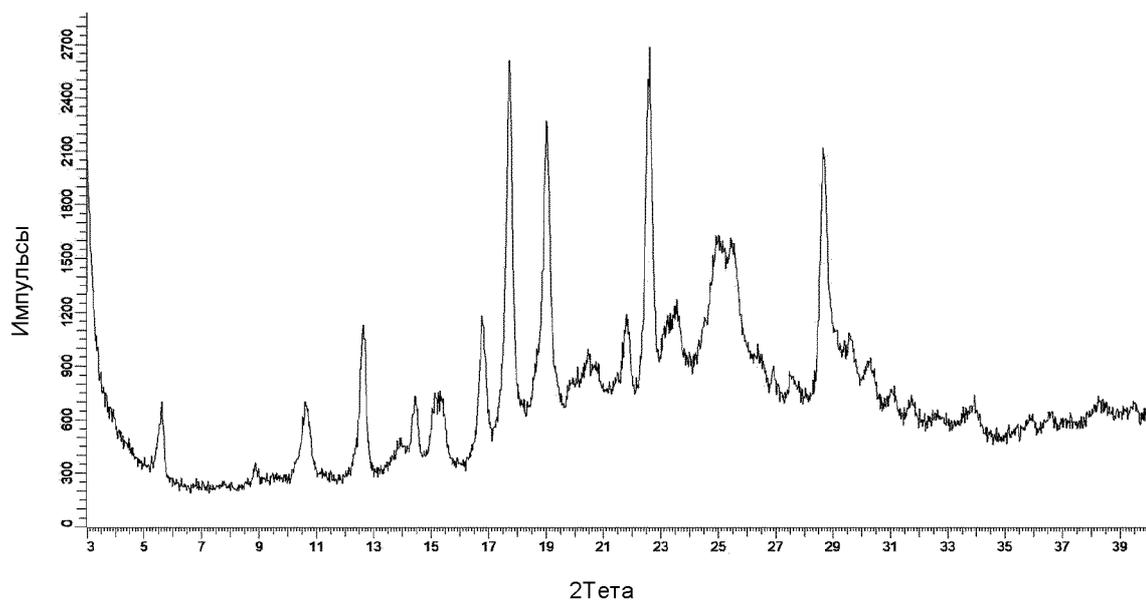
31. Кристалл по п. 29, имеющий картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета (излучение  $\text{CuK}\alpha$ , длина волны 1,54056 Å)  $7,2 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$  и  $27,7 \pm 0,2$ .

32. Кристалл по п. 30, имеющий картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета (излучение  $\text{CuK}\alpha$ , длина волны 1,54056 Å)  $3,8 \pm 0,2$ ,  $7,7 \pm 0,2$ ,  $8,8 \pm 0,2$ ,  $22,4 \pm 0,2$  и  $24,6 \pm 0,2$ .

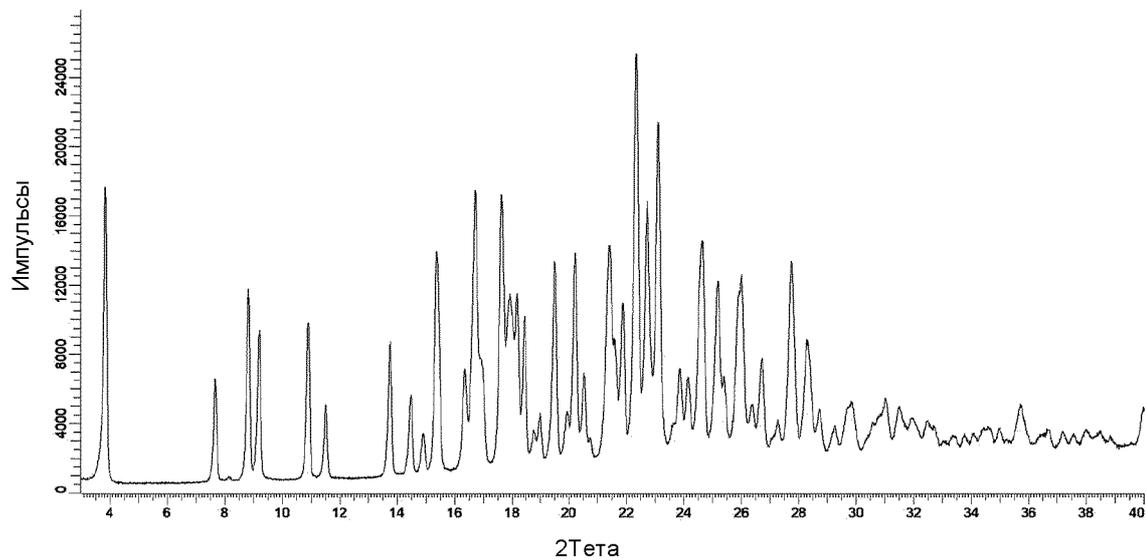
Фиг. 1



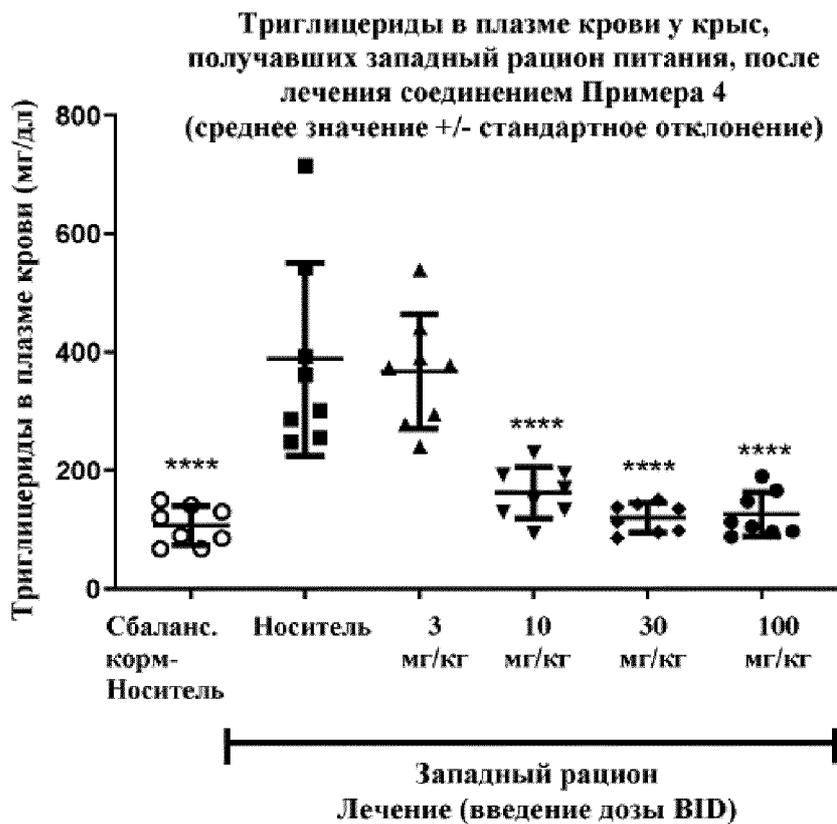
Фиг. 2



Фиг. 3

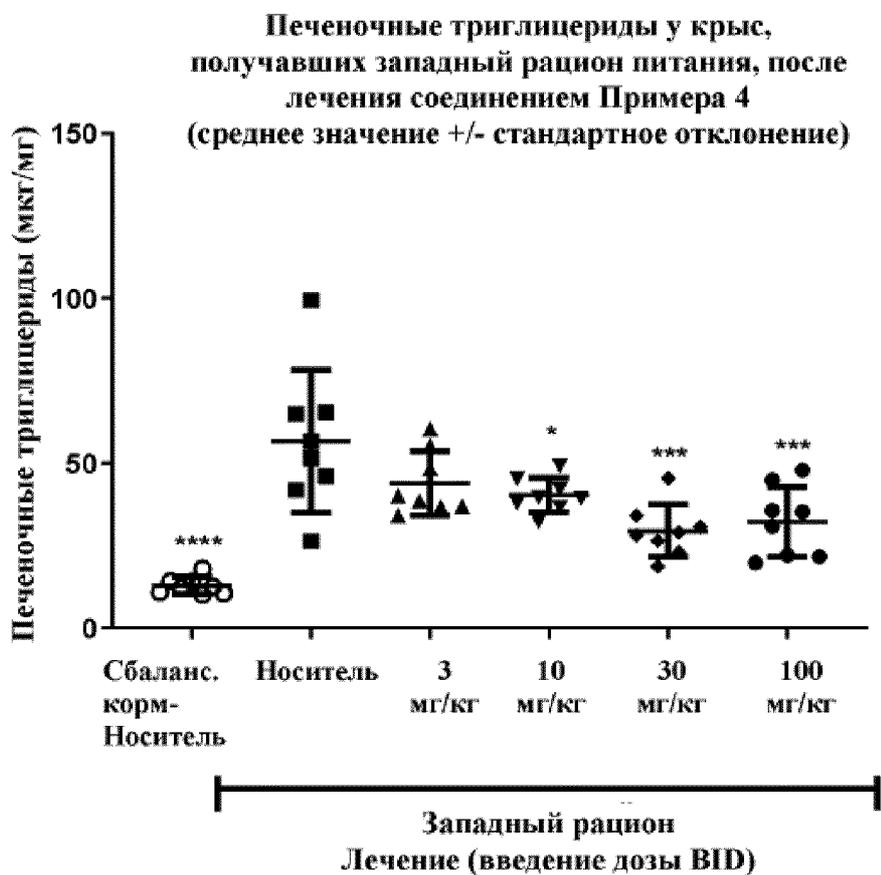


Фиг. 4

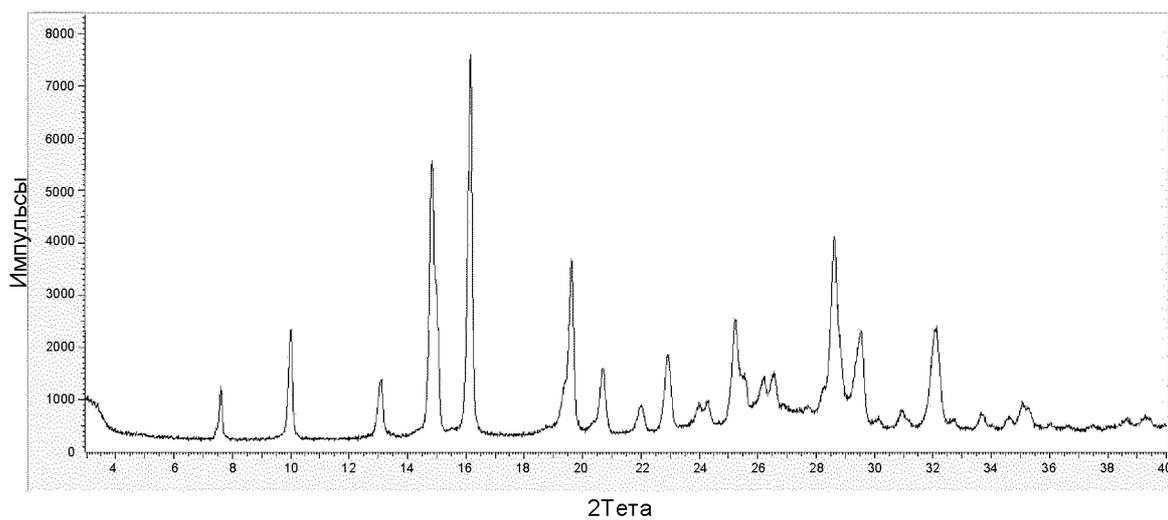


BID = два раза в сутки

Фиг. 5

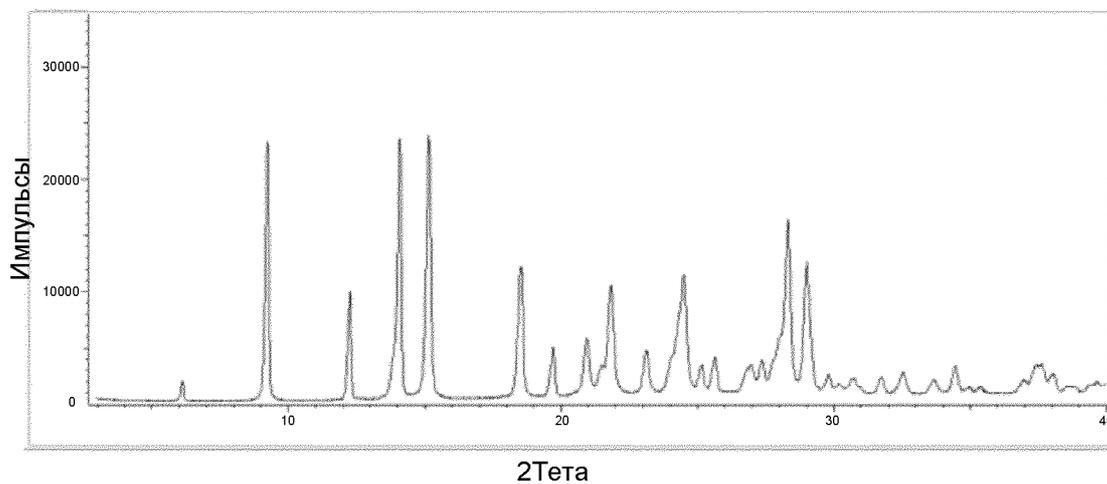


Фиг. 6



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ  
в ответ на уведомление от 08.06.2022

Фиг. 7



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ  
в ответ на уведомление от 08.06.2022

Фиг. 8

