

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391640 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.15(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.10.13

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1R, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202011406013.0; 202110334388.9

(72) Изобретатель:
Ли Бэнь, Юй Шанхай (CN)

(32) 2020.12.03; 2021.03.29

(33) CN

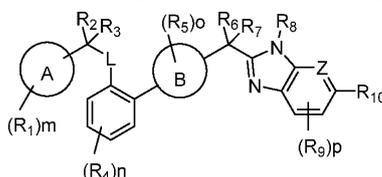
(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(86) PCT/CN2021/123505

(87) WO 2022/116693 2022.06.09

(71) Заявитель:
СУЧЖОУ ВИНСЕНТЕЙДЖ ФАРМА
КО., ЛТД (CN)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, представляющему собой агонист рецептора GLP-1R, и его применению. В частности, в настоящем изобретении раскрыто соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль. Соединение можно использовать для лечения заболевания, связанного с метаболизмом, такого как диабет или неалкогольная жировая болезнь печени, посредством активации рецепторов GLP-1R.



202391640

A1

A1

202391640

F0109072RU

СОЕДИНЕНИЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1R, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно заявке на патент на изобретение с названием «Соединение, представляющее собой агонист рецептора GLP-1R, и его применение» и номеру заявки 202011406013.0, поданной в Китайское патентное ведомство 3 декабря 2020 г., а также заявке на патент на изобретение с названием «Соединение, представляющее собой агонист рецептора GLP-1R, и его применение» и номеру заявки 202110334388.9, поданной в Китайское патентное ведомство 29 марта 2021 г., которые включены в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области синтеза лекарственных средств, в частности, к классу соединений, представляющих собой агонисты рецептора GLP-1R, и их применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Рецептор GLP-1 (GLP-1R), является 7-кратно трансмембранным членом подсемейства рецепторов глюкагона в семействе рецепторов В, сопряженных с G-белком (семейство секретинов), и он широко распространен в поджелудочной железе и экстрапанкреатических тканях, таких как центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, легкое, почка, щитовидная железа, кожа, лимфоциты, мезенхимальные стволовые клетки и т. д.

[0004] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой природный лиганд рецептора GLP-1R и представляет собой полипептидное соединение. Он имеет две формы, а именно амиды GLP-1 (7-37) и GLP-1 (7-36), которые отличаются только одной аминокислотной последовательностью. Приблизительно 80% активности GLP-1 в кровотоке исходит из амида GLP-1 (7-36). GLP-1 экспрессируется геном проглюкагона. В островковых α -клетках основным продуктом экспрессии гена проглюкагона является глюкагон, в то время как в L-клетках слизистой оболочки кишечника прогормон-конвертаза 1 (PC1) расщепляет проглюкагон до его карбокси-концевой

последовательности пептидной цепи, а именно GLP-1. Комбинация GLP-1 и рецептора GLP-1R может способствовать синтезу и секреции инсулина, а также стимулировать пролиферацию β -клеток и подавлять их апоптоз.

[0005] GLP-1 оказывает гипогликемический эффект в основном за счет следующих аспектов.

[0006] 1) Защита островковых β -клеток

[0007] GLP-1 может действовать на островковые β -клетки, способствовать транскрипции гена инсулина, синтезу и секреции инсулина, стимулировать пролиферацию и дифференциацию островковых β -клеток, подавлять апоптоз островковых β -клеток и увеличивать количество островковых β -клеток.

[0008] Кроме того, GLP-1 может также действовать на островковые α -клетки, сильно подавляя высвобождение глюкагона, и действовать на островковые δ -клетки, стимулируя секрецию соматостатина, и соматостатин также может действовать как паракринный гормон, участвуя в подавлении секреции глюкагона.

[0009] Исследования показали, что GLP-1 может в значительной степени улучшить показатели глюкозы в крови животных моделей или пациентов с диабетом 2 типа посредством различных механизмов, при этом эффект стимуляции регенерации и восстановления островковых β -клеток и увеличения количества островковых β -клеток особенно значительный.

[0010] 2) Зависимый от концентрации глюкозы гипогликемический эффект

[0011] GLP-1 обладает зависимым от концентрации глюкозы гипогликемическим эффектом, и только при повышении уровня глюкозы в крови GLP-1 оказывает гипогликемический эффект, и если уровень глюкозы в крови является нормальным, он не будет подвергаться дополнительному снижению.

[0012] 3) Потеря веса

[0013] GLP-1 оказывает эффект снижения массы тела различными путями, включая подавление перистальтики желудочно-кишечного тракта и секреции желудочного сока, супрессию аппетита и потребления пищи, а также задержку опорожнения содержимого

желудка. GLP-1 также может воздействовать на центральную нервную систему (особенно на гипоталамус), благодаря чему в организме человека может возникать чувство сытости и сниженный аппетит.

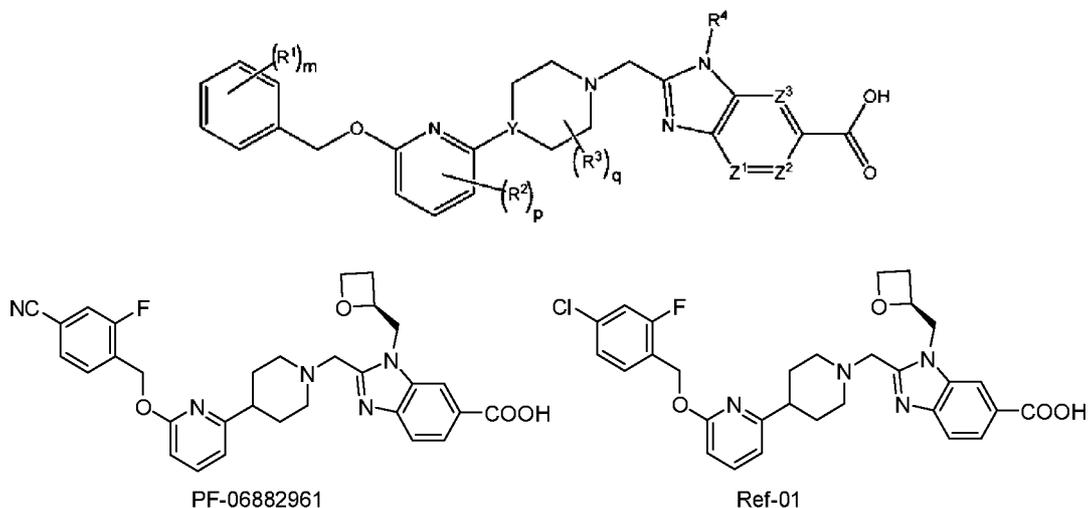
[0014] Novo Nordisk недавно объявила результаты клинического исследования фазы III, проводимого в отношении семаглутида (модифицированного полипептида GLP-1 длительного действия), демонстрирующие, что у всех рандомизированных пациентов после 68 недель лечения применительно к пациентам с ожирением средняя исходная масса тела в группе лечения семаглутидом 2,4 мг снизилась на 14,9% с 105,3 кг, и масса тела в группе плацебо снизилась на 2,4%; причем в группе семаглутида 2,4 мг было 86,4% пациентов с потерей веса $\geq 5\%$, а в группе плацебо было 31,5% пациентов с потерей веса $\geq 5\%$.

[0015] Именно потому, что GLP-1 может в значительной степени улучшать течение метаболических заболеваний посредством воздействия на рецептор GLP-1R, множество национальных и зарубежных компаний разработали различные лекарственные средства на основе модифицированного или немодифицированного полипептида GLP-1 короткого действия (три раза в день) или длительного действия (один раз в день или один раз в неделю), которые включают эксенатид, лираглутид, албиглутид, дулаглутид, бейнаглутид, ликсисенатид, семаглутид и т. д.

[0016] Однако клиническое применение полипептидов GLP-1 и их модификаций также сталкивается с множеством проблем. Природный GLP-1 легко расщепляется дипептидилпептидазой IV (DPP-IV) в организме, и его период полувыведения из плазмы крови составляет менее 2 минут. Необходима непрерывная внутривенная инфузия или непрерывная подкожная инъекция для получения лечебного эффекта, что значительно ограничивает клиническое применение GLP-1. Хотя модифицированный GLP-1 может продлевать период полувыведения, его пероральная биологическая доступность является низкой и пероральное введение по-прежнему характеризуется наличием больших затруднений. Следовательно, существует острая необходимость в разработке низкомолекулярных лекарственных средств, представляющих собой агонисты рецептора GLP-1R, которые можно вводить перорально.

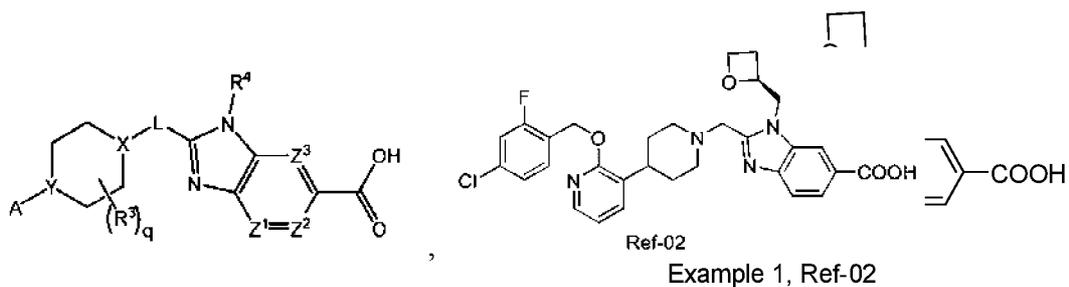
[0017] В WO2018109607 раскрыто соединение со следующей общей формулой и потенциальное лекарственное средство PF-06882961 и Ref-01 (соединения 4A-01 и

3A-01 в оригинальной литературе, которые применяют в качестве эталонных соединений далее в данном документе).



[0018] Неожиданно, по сравнению с PF-06882961 и Ref-01 большинство соединений в настоящем изобретении не только демонстрируют хорошую активность, но также демонстрируют лучшие фармакокинетические свойства *in vivo*, и они являются более подходящими для разработки лекарственного средства.

[0019] В WO2019239371 раскрыто соединение со следующей общей формулой и следующее соединение Ref-02 (вариант осуществления 1 в оригинальной литературе, которое применяют в качестве эталонного соединения далее в данном документе).

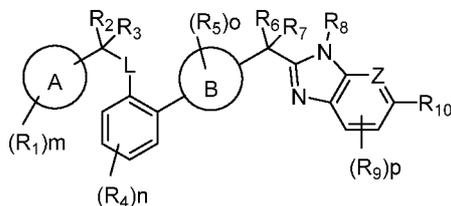


[0020] Неожиданно, по сравнению с соединением Ref-02, соединения по настоящему описанию не только характеризуются высокой активностью, но также демонстрируют лучшие фармакокинетические свойства.

СОДЕРЖАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0021] Техническая цель настоящего изобретения заключается в предоставлении класса соединений с агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1R.

[0022] В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении представлено соединение, представленное следующей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

[0023] где

[0024] А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из О или N;

[0025] R₁ выбран из -H, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₆₋₁₀арила или -C₅₋₁₀гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из О или N; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

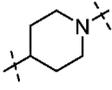
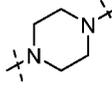
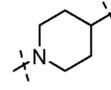
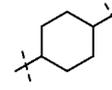
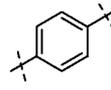
[0026] подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 0, 1, 2 или 3;

[0027] каждый из R₂, R₃ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила; или R₂, R₃ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из О или N;

[0028] L выбран из -O-, -S-, -NR₁₁- или -C(R₁₁R₁₂)-; при этом R₁₁, R₁₂ представляют собой водород или -C₁₋₆алкил;

[0029] R₄ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0030] подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

[0031] В выбран из , , ,  или  ;

[0032] R₅ выбран из -H, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0033] подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

[0034] каждый из R₆, R₇ независимо выбран из -H, дейтерия, -C₁₋₆алкила; или R₆, R₇ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N; или R₆, кольцо B в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N;

[0035] R₈ выбран из -C₁₋₃алкила, -метилен-C₃₋₆циклоалкила или -метилен-C₄₋₆гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N; где -C₁₋₃алкил, -метилен-C₃₋₆циклоалкил или -метилен-C₄₋₆гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N, могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N;

[0036] Z выбран из N или CR₁₃;

[0037] R₉ выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

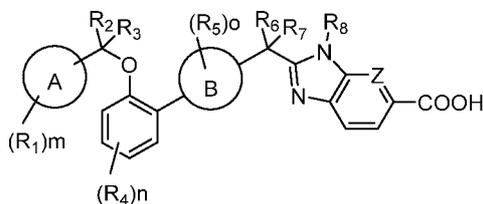
[0038] подстрочный индекс p представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

[0039] R₁₀ выбран из -COOH или изоостера карбоксила;

[0040] R₁₃ выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0041] галоген выбран из F, Cl и Br.

[0042] Предпочтительно соединение по настоящему изобретению характеризуется структурой, представленной следующей формулой (II):



(II),

[0043] где

[0044] A представляет собой фенил или пиридил;

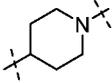
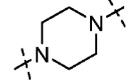
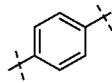
[0045] R₁ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0046] подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

[0047] каждый из R₂, R₃ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила;

[0048] R₄ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила или -C₁₋₆алкокси;

[0049] подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

[0050] B выбран из ,  или  ;

[0051] R₅ выбран из галогена, -OH, -C₁₋₆алкила или -C₁₋₆алкокси;

[0052] подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0 или 1;

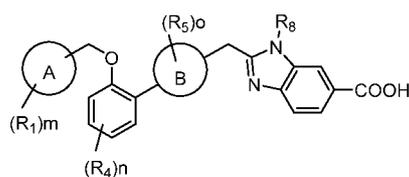
[0053] каждый из R₆, R₇ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила; или R₆, R₇ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N;

[0054] R_8 выбран из $-C_{1-3}$ алкила, $-метилен-C_{3-6}$ циклоалкила или $-метилен-C_{4-6}$ гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N; где $-C_{1-3}$ алкил, $-метилен-C_{3-6}$ циклоалкил или $-метилен-C_{4-6}$ гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N, могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N;

[0055] Z выбран из N или CR_{13} ;

[0056] R_{13} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкокси.

[0057] Более предпочтительно соединение по настоящему изобретению характеризуется структурой, представленной следующей формулой (III):



(III),

[0058] где

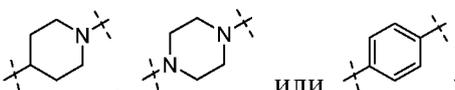
[0059] R_1 выбран из галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила; при этом $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенил или $-C_{2-6}$ алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0060] подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 1 или 2;

[0061] A представляет собой фенил, пиридил;

[0062] R_4 выбран из галогена, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкокси;

[0063] подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

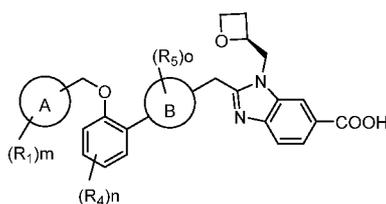
[0064] B выбран из  ;

[0065] R_5 выбран из галогена, -ОН, - C_{1-6} алкила или - C_{1-6} алкокси;

[0066] подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

[0067] R_8 выбран из - C_{1-3} алкила, -метилен- C_{3-6} циклоалкила или -метилен- C_{4-6} гетероциклоалкила.

[0068] Еще более предпочтительно соединение по настоящему изобретению характеризуется структурой, представленной следующей формулой (IV):



(IV),

[0069] где

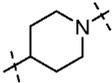
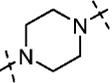
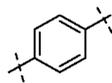
[0070] R_1 выбран из галогена, -CN, -ОН, дейтерия, - C_{1-6} алкила, - C_{1-6} алкокси, - C_{2-6} алкенила, - C_{2-6} алкинила; при этом - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} алкокси, - C_{2-6} алкенил или - C_{2-6} алкинил могут быть замещены 0-3 F;

[0071] подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 1 или 2;

[0072] A представляет собой фенил, пиридил;

[0073] R_4 выбран из галогена, -ОН, дейтерия, - C_{1-6} алкила или - C_{1-6} алкокси;

[0074] подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

[0075] B выбран из ,  или ;

[0076] R_5 выбран из - C_{1-6} алкила;

[0077] подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0 или 1.

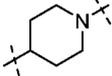
[0078] Еще более предпочтительно в структуре соединения, представленного формулой (IV), по настоящему изобретению R_1 выбран из -F, -Cl, -Br, -CN, - C_{1-6} алкила,

-C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила;

[0079] предпочтительно m равняется 2;

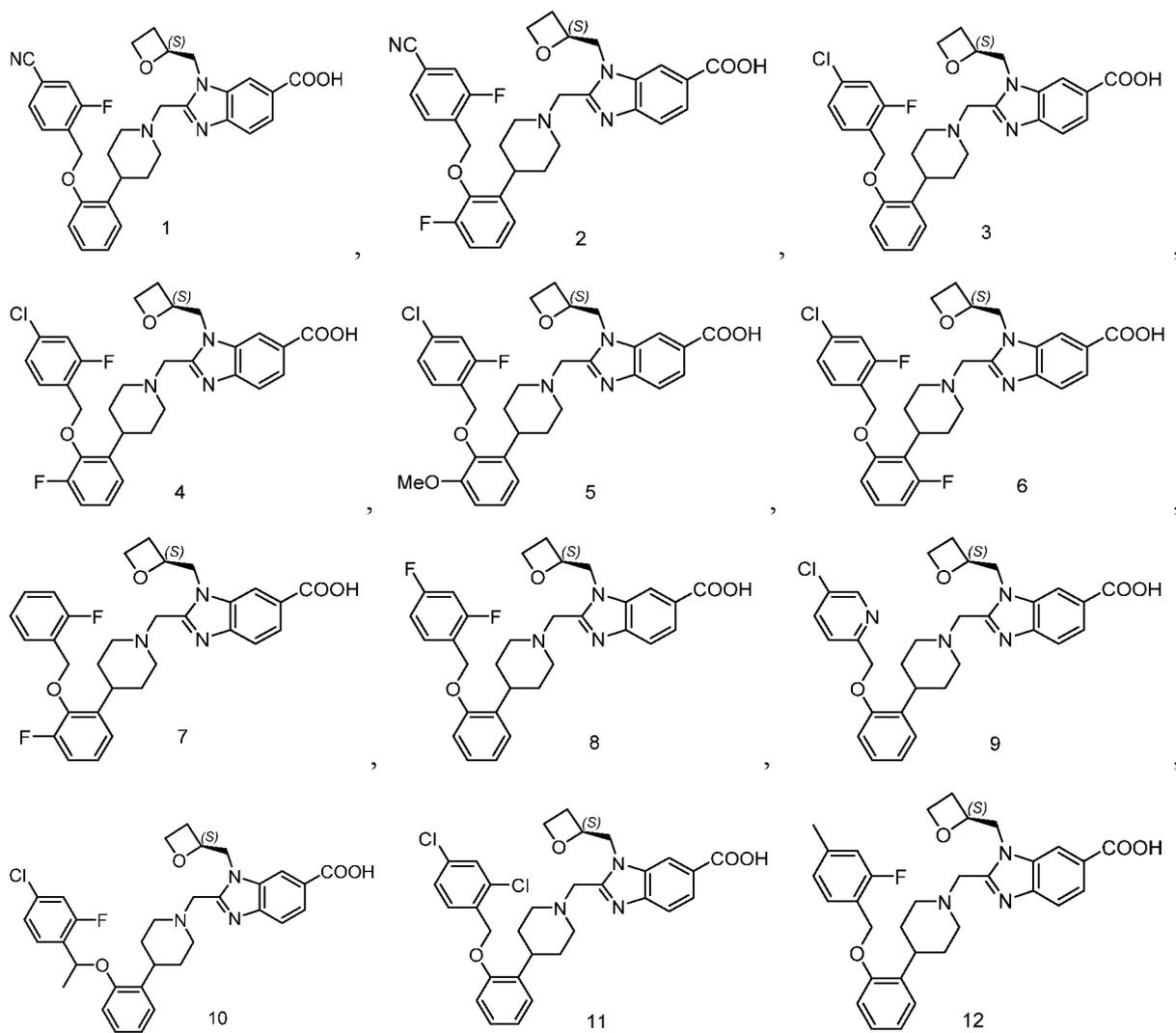
[0080] предпочтительно A представляет собой фенил;

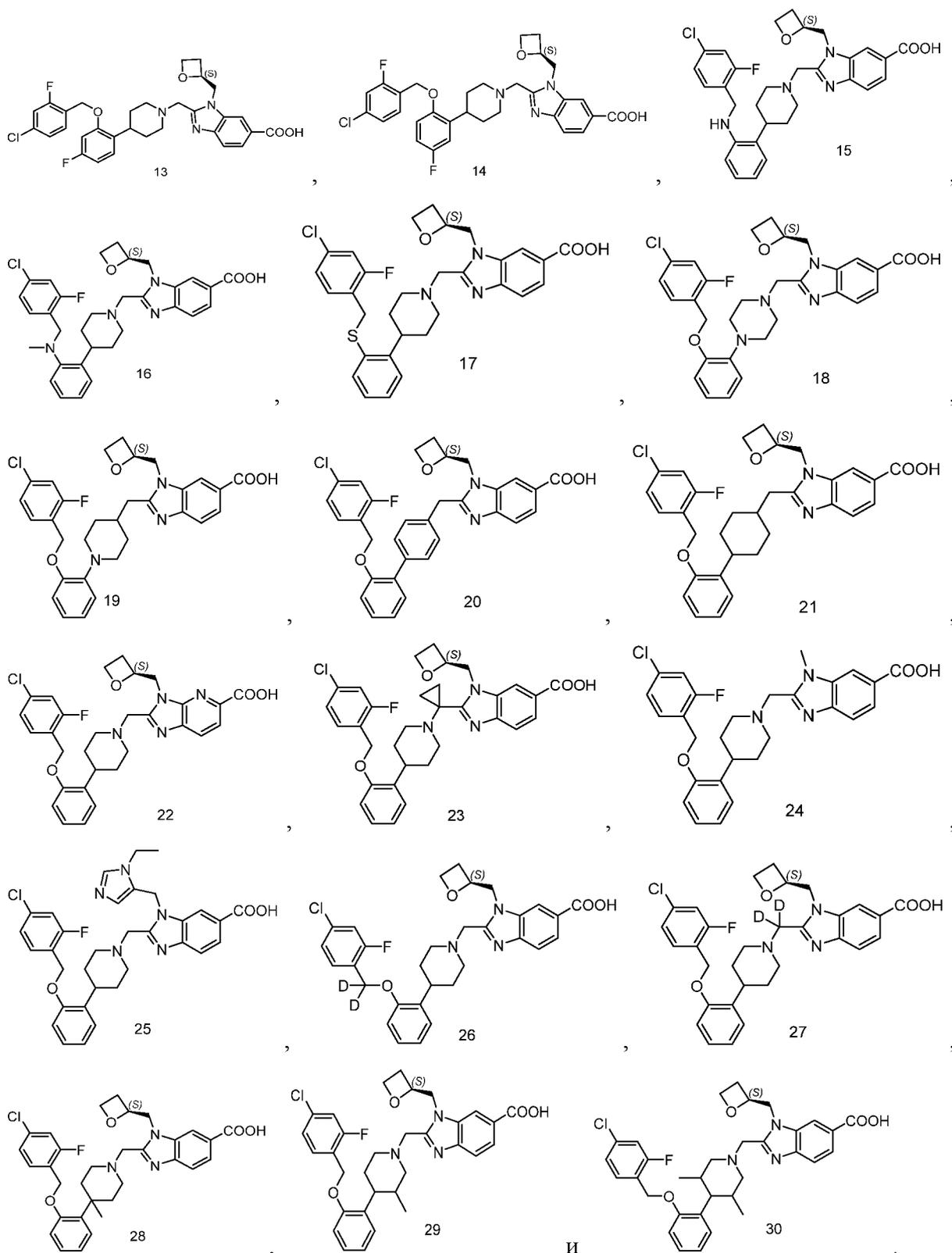
[0081] предпочтительно R₄ выбран из -F, -Cl;

[0082] предпочтительно B выбран из .

[0083] Еще более предпочтительно подстрочный индекс o равняется 0.

[0084] Еще более предпочтительно соединение в соответствии с настоящим изобретением выбрано из одного из следующих соединений:





[0085] В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество вышеуказанных соединений, представленных формулами от

формулы (I) до формулы (IV), или их фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0086] В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении представлено применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции в качестве активного ингредиента в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом, путем активации рецептора GLP-1R.

[0087] В конкретных вариантах осуществления заболевания, связанные с метаболизмом, выбраны из любого из непереносимости глюкозы, гипергликемии, дислипидемии, диабета 1 типа (T1D), диабета 2 типа (T2D), гипертриглицеридемии, синдрома X, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), диабетической дислипидемии, гиперлипидемии, атеросклероза, атеросклероза, гипертонии, ожирения, неалкогольной жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, цирроза, летаргии и т. д.

[0088] Полезные эффекты

[0089] В настоящем изобретении синтезирован новый класс соединений-агонистов рецептора GLP-1R, которые обладают хорошей агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1R, что подтверждено фармакологическими экспериментами, и следовательно могут использоваться для лечения метаболических заболеваний, связанных с рецептором GLP-1R. Кроме того, соединение по настоящему изобретению также проявляет превосходные свойства с точки зрения метаболизма лекарственных средств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0090] Далее в данном документе будет подробно описано настоящее изобретение. Прежде чем приступить к описанию, следует понимать, что термины, применяемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, не следует толковать как ограниченные обычными и словарными значениями, а следует толковать в соответствии со значением и концепцией, соответствующим техническим аспектам настоящего изобретения, основанным на принципе, позволяющем авторам настоящего изобретения

соответствующим образом определять термины для оптимальной интерпретации. Следовательно, изложенное в данном документе описание является только предпочтительным примером для целей иллюстрации и не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, и следует понимать, что в его отношении могут быть осуществлены другие эквиваленты или модификации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

[0091] В соответствии с настоящим изобретением все термины, процитированные в данном документе, имеют те же значения, которые понятны специалистам в данной области техники, если не указано иное.

[0092] Применяемый в данном документе термин «соль» относится к соединениям, содержащим катионы и анионы, которые могут быть получены посредством протонирования протонакцепторных сайтов и/или депротонирования протонодонорных сайтов. Следует отметить, что протонирование протонакцепторного сайта приводит к образованию катионных веществ, заряд которых уравнивается присутствием физиологических анионов, тогда как депротонирование протонодонорного сайта приводит к образованию анионных веществ, заряд которых уравнивается присутствием физиологических катионов.

[0093] Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает, что соль является фармацевтически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения (1) соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. д.; или образованные органическими кислотами, такими как гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, камфорная кислота, додецилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, салициловая кислота, *цис*-муконовая кислота и т. д.; или (2) соли присоединения основания, образованные любым из

сопряженных оснований вышеуказанных неорганических кислот, где сопряженное основание предусматривает катионный компонент, выбранный из Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , $\text{NH}_x\text{R}_{4-x}^+$, где $\text{NH}_x\text{R}_{4-x}^+$ (R представляет собой C_{1-4} алкил, и подстрочный индекс x представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4) представляет собой катион в четвертичной аммонийной соли. Следует понимать, что все соли, предусматривающие фармацевтически приемлемые соли, включают форму присоединения растворителя (сольват) или кристаллическую форму (полиморф), как определено в данном документе для таких же солей присоединения кислоты.

[0094] Термин « C_{1-M} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-M атомов углерода, например, где M представляет собой целое число, имеющее следующие значения: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30. Например, термин « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают без ограничения низший алкил, включая метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

[0095] Термин « C_{3-M} циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-M атомов углерода, например, где M представляет собой целое число со следующими значениями: 4, 5, 6, 7, 8. Например, термин « C_{3-6} циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-6 атомов углерода. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. д.

[0096] Термин «арил» относится к ароматической системе, которая может представлять собой одно кольцо или полиароматические кольца, которые являются сочлененными или связанными вместе таким образом, что по меньшей мере часть сочлененных или связанных колец образуют сопряженную ароматическую систему. Арильные группы включают без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил. Арил может быть необязательно замещенным, таким как арил или гетероцикл, который может быть замещен 1-4 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -NO₂, amino, алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, замещенного алкокси, алкилкарбонила, алкилкарбоксокси, алкиламино или арилтио.

[0097] Термин «замещенный» означает, что указываемая группа может быть замещена одной или более дополнительными группами, и дополнительные группы по

отдельности и независимо выбраны из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклического углеводорода, гидрокси, алкокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфинила, арилсульфинила, алкилсульфонила, арилсульфонила, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, нитро, галогеналкила, фторалкила и amino, включая монозамещенные и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные.

[0098] Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное настоящим изобретением могут находиться в различных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, формы растворов, суспензии и аэрозоли, и могут находиться в подходящем твердом или жидком носителе или разбавителе и в подходящем стерильном приборе для осуществления инъекции или инфузии.

[0099] Различные лекарственные формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно получать в соответствии с традиционными способами получения в области фармации. Например, однократная доза состава содержит 0,05-200 мг соединения, представленного формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно однократная доза состава содержит 0,1 мг - 100 мг соединения, представленного формулой (I).

[0100] Соединение, представленное формулой (I), и фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно клинически применять у млекопитающих, включая людей и животных, и их можно вводить посредством перорального, назального, кожного, ингаляционного или желудочно-кишечного путей. Пероральное введение является наиболее предпочтительным. Оптимальная суточная доза составляет 0,01-200 мг/кг массы тела в виде однократной дозы или 0,01-100 мг/кг массы тела в виде разделенных доз. Независимо от способа введения оптимальная доза для индивидуума должна зависеть от конкретного лечения. Обычно начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают дозу, пока не будет найдена наиболее подходящая доза.

[0101] В настоящем изобретении термин «эффективное количество» может относиться к эффективному количеству дозы и периоду времени, необходимым для достижения желаемого эффекта. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от определенных факторов, таких как тип заболевания или состояние заболевания во время лечения, конфигурация конкретного органа субъекта подвергаемого введению,

размер отдельного пациента или тяжесть заболевания или симптома. Эффективное количество конкретного соединения может быть определено эмпирически специалистами в данной области техники без избыточных экспериментов.

[0102] Типичный состав получают путем смешивания соединения, представленного формулой (I), по настоящему изобретению и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Подходящий носитель, разбавитель или вспомогательное вещество широко известны специалистам в данной области техники и включают вещества, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или поддающиеся разбуханию полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и т. д.

[0103] Конкретный используемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество будет зависеть от способа и цели применения соединения по настоящему изобретению. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, которые специалисты в данной области техники считают безопасными и эффективными для введения млекопитающим. В целом, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода, и другие нетоксичные растворители, которые являются растворимыми или способны смешиваться в воде. Подходящие водные растворители включают одно или более из воды, этанола, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля (например, PEG400, PEG300) и т. д. Состав может также включать один или более из буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспензий, консервантов, антиоксидантов, замутняющих средств, веществ, способствующих скольжению, технологических вспомогательных средств, красящих веществ, подсластителей, специй, ароматизаторов или других известных добавок, позволяющих изготавливать лекарственное средство или применять в приемлемой форме.

[0104] Когда соединение, представленное формулой (I), по настоящему изобретению применяют в комбинации с по меньшей мере с одним другим лекарственным средством, два или более лекарственных средства можно использовать по отдельности или в комбинации, предпочтительно в форме фармацевтической композиции. Соединение, представленное формулой (I), или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить по отдельности или в комбинации в любой известной форме для перорального введения, внутривенной инъекции, ректального введения,

вагинального введения, трансдермальной абсорбции, в другой форме для местного или системного введения субъекту.

[0105] Фармацевтическая композиция может также содержать один или более буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспензий, консервантов, антиоксидантов, замутняющих средств, веществ, способствующих скольжению, технологических вспомогательных средств, красящих веществ, подсластителей, специй, ароматизаторов или других известных добавок, позволяющих изготавливать фармацевтическую композицию или применять ее в приемлемой форме.

[0106] Лекарственное средство по настоящему изобретению предпочтительно вводят перорально. Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать составы, представленные в виде капсул, таблеток, порошков или гранул. В твердых лекарственных формах соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению смешивают по меньшей мере с одним инертным вспомогательным веществом, разбавителем или носителем. Подходящие вспомогательные вещества, разбавители или носители включают вещества, такие как цитрат натрия или фосфат дикальция, или крахмал, лактоза, сахароза, маннит, кремниевая кислота и т. д.; связывающие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза, гуммиарабик и т. д.; смачивающие средства, такие как глицерин и т. д.; разрыхлители, такие как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенный комплексный силикат, карбонат натрия и т. д.; блокаторы раствора, такие как парафин и т. д.; стимуляторы абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения и т. д.; адсорбенты, такие как каолин, бентонит и т. д.; смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, додецилсульфат натрия и т. д. В случае капсул и таблеток лекарственная форма может также включать буфер. Подобные типы твердых композиций также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением лактозы и высокомолекулярных полиэтиленгликолей в качестве вспомогательных веществ.

[0107] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к соединению или фармацевтической композиции на его основе по

настоящему изобретению жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, такие как вода или другие растворители; солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этанол, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид; масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, масло из зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло); глицерин; тетрагидрофуруриловый спирт; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и дегидрированного сорбита или смеси нескольких из таких веществ и т. д.

[0108] В дополнение к таким инертным разбавителям композиция может также содержать вспомогательные вещества, такие как одно или более смачивающих средств, эмульгаторов, суспензий, подсластителей, ароматизаторов и специй.

[0109] В случае суспензий в дополнение к соединению, представленному общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли или их содержащей фармацевтической композиции по настоящему изобретению суспензии могут дополнительно содержать носители, такие как суспендирующие средства, такие как этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтиленсорбит, дегидратированный сложный эфир сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, AlO(OH), бентонит, агар и трагакантовая камедь или смеси нескольких таких веществ и т. д.

[0110] Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль или их содержащую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в других формах для местной доставки, включая кремы, порошки, спреи и ингаляционные средства. Лекарственное средство можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем и любым консервантом, буфером или пропеллентом, как это требуется. Предусматривается, что офтальмологические составы, глазные мази, порошки и растворы также находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0111] Кроме того, настоящее изобретение также охватывает наборы (такие как фармацевтическая упаковка). Представленные наборы могут содержать фармацевтическую композицию или соединение, описанное в данном документе, и контейнер (например, флакон, ампулу, сосуд, шприц и/или суб-упаковку или другой

подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления, представленные наборы могут необязательно дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для разбавления или суспендирования фармацевтической композиции или соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции или соединения, описанные в данном документе, помещенные в первый контейнер и второй контейнер, объединяют с образованием стандартной лекарственной формы.

[0112] В некоторых вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно содержат инструкции по применению соединения или фармацевтической композиции, содержащихся в наборе. Наборы, описанные в данном документе могут также включать информацию, требуемую регулирующими органами, такими как Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). В некоторых вариантах осуществления информация, содержащаяся в наборе, является информацией, относящейся к рецепту. В некоторых вариантах осуществления наборы и инструкции представлены для применения в лечении пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом и/или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. Наборы, описанные в данном документе, могут содержать одно или больше дополнительных фармацевтических средств в виде отдельных композиций.

[0113] Настоящее изобретение более подробно описано далее в данном документе в связи с конкретными вариантами осуществления, но настоящее изобретение не ограничивается следующими вариантами осуществления, и варианты осуществления предназначены для лучшей иллюстрации некоторых конкретных вариантов реализации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом. Условия, не указанные в вариантах осуществления, являются стандартными условиями. Если не указано иное, все реагенты и приборы, применяемые в следующих вариантах осуществления, являются коммерчески доступными продуктами.

[0114] Структуры соединений в следующих вариантах осуществления определяют с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или/и масс-спектрометрии (MS). Сдвиги в ЯМР (δ) приведены в единицах, составляющих 10^{-6} (ppm). Для определения ЯМР применяли прибора для измерения ядерного магнитного резонанса Bruker

AVANCE-400, и растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d₆), дейтерированный хлороформ (CDCl₃), дейтерированный метанол (CD₃OD), и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

[0115] Определение MS осуществляли с помощью масс-спектрометра FINNIGAN LCQAd (ESI) (производитель: Thermo, модель: Finnigan LCQ advantage MAX).

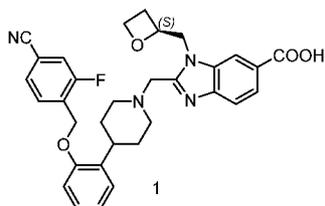
[0116] Для колоночной хроматографии в общем применяли силикагель 200-300 меш Yantai Huanghai в качестве носителя.

[0117] Температура реакции в варианте осуществления представляет собой комнатную температуру от 20°C до 30°C, если не указано иное.

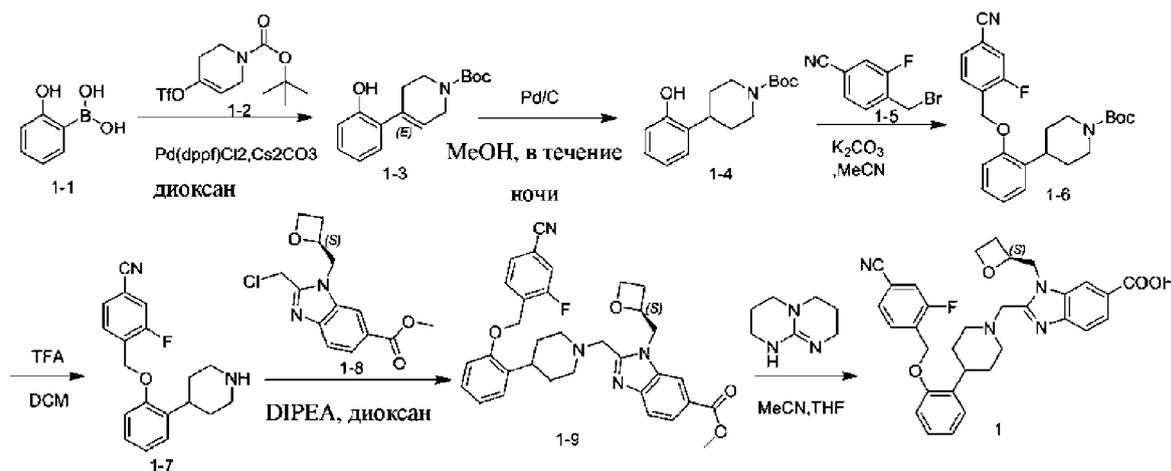
[0118] Система элюирования для колоночной хроматографии, принятая в варианте осуществления, предусматривает А: систему дихлорметан и метанол, В: систему *n*-гексан и этилацетат, С: систему петролейный эфир и этилацетат, D: систему ацетон и петролейный эфир, и объемное соотношение растворителя регулируют в соответствии с полярностью соединения.

[0119] Аббревиатуры, применяемые в экспериментах: D: дейтерий; h: час; мин: минута; EA: этилацетат; DMF: *N,N*-диметилформамид; мл: миллилитр; ммоль: миллимоль; Cs₂CO₃: карбонат цезия; PdCl₂(dtbpf): [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид; Вос: *трет*-бутоксикарбонил; THF: тетрагидрофуран; DCM: дихлорметан; DIPEA: диизопропилэтиламин; TFA: трифторуксусная кислота; TEA: триэтиламин; THF: тетрагидрофуран; TBD: 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен; N: молей на литр.

[0120] **Вариант осуществления 1. Получение соединения 1**



[0121] Соединение 1 получали с применением исходного материала 1-1 в соответствии со следующим путем.



[0122] Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 1-3

[0123] Исходный материал 1-1 (1,25 г, 9,0 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), затем к полученному добавляли промежуточное соединение 1-2 (3,00 г, 9,0 ммоль), Cs₂CO₃ (4,42 г, 13,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,40 г, 5,4 ммоль), нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью добавления 10 мл воды и 20 мл EA, высушивали и органическую фазу концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 1-3 (1,90 г, 76%).

[0124] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,20-7,09 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,85 (brs, 1H), 4,08 (brs, 2H), 3,64 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 2,47 (brs, 2H), 1,50 (s, 9H);

[0125] MS масса/заряд (ESI): 276,1 [M+1].

[0126] Стадия 2. Синтез промежуточного соединения 1-4

[0127] Промежуточное соединение 1-3 (400 мг, 1,45 ммоль) добавляли в метанол (6,0 мл), затем к полученному добавляли 5% Pd/C (80 мг, 20%) и обеспечивали протекание реакции в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением гидрогенизированного продукта 1-4 (320 мг, 75%).

[0128] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,12-7,05 (m, 2H), 6,87 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (brs, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,83 (brs, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[0129] Стадия 3. Синтез промежуточного соединения 1-6

[0130] Промежуточное соединение 1-4 (320 мг, 1,15 ммоль), замещенное бензилбромидное соединение 1-5 (247 мг, 1,15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), затем к полученному добавляли карбонат калия (319 мг, 2,31 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали, добавляли 10 мл воды, экстрагировали дважды с помощью ЕА, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта 1-6 в виде белого твердого вещества (370 мг, 78%).

[0131] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 7,64 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,24 (brs, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,82 (brs, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0132] Стадия 4. Синтез промежуточного соединения 1-7

[0133] Промежуточное соединение 1-6 (350 мг, 0,85 ммоль) добавляли в DCM (20 мл), затем к полученному добавляли TFA (2,0 мл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2,0 часов. После завершения реакции смесь концентрировали, добавляли ЕА и рН регулировали до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли и органическую фазу высушивали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1-8 (270 мг), которое непосредственно переносили в следующую реакцию без очистки.

[0134] Стадия 5. Синтез промежуточного соединения 1-9

[0135] Промежуточное соединение 1-7 (270 мг, 0,87 ммоль), хлорированное соединение 1-8 (205 мг, 0,69 ммоль, синтезированное со ссылкой на WO2018109607) растворяли в диоксане (6 мл) и к полученному добавляли DIPEA (393 мг, 3,0 ммоль), нагревали до 50°C и обеспечивали протекание реакции. После завершения реакции H_2O (5 мл) и ЕА (15 мл) добавляли для экстракции и органическую фазу высушивали и концентрировали и полученное очищали с помощью колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 1-9 (200 мг, 40%).

[0136] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,76-4,61 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H).

[0137] MS масса/заряд (ESI): 569,2 [M+1].

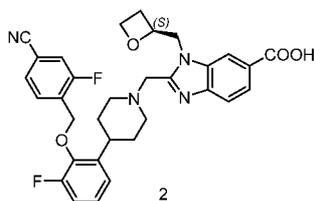
[0138] Стадия 6. Синтез соединения 1

[0139] Промежуточное соединение 1-9 (100 мг, 0,17 ммоль) добавляли в смешанный растворитель MeCN/THF (4 мл/4 мл), затем к полученному добавляли 0,97 н. 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (TBD) (0,4 мл) и реакцию проводили в течение ночи при комнатной температуре. К полученному добавляли дополнительное количество 0,97 н. TBD (1,0 мл) и обеспечивали продолжение реакции в течение 2 часов. Смесь концентрировали с удалением растворителя, добавляли воду (6,0 мл). Регулировали pH системы до 5-6 с помощью 1 н. водного раствора лимонной кислоты и в смесь добавляли EA (10 мл), экстрагировали с получением органической фазы, высушивали и концентрировали, очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения 1 (70 мг, 72%).

[0140] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 12,74 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H).

[0141] MS масса/заряд (ESI): 555,1 [M+1].

[0142] **Вариант осуществления 2. Получение соединения 2**

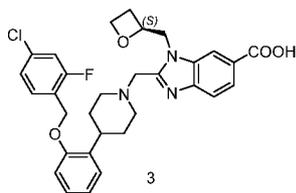


[0143] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 исходный материал (3-фтор-2-гидроксифенил)фенилбороновую кислоту заменяли на 1-1-(2-гидроксифенил) с получением соединения 2.

[0144] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 8,19 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 4H).

[0145] MS масса/заряд (ESI): 573,1 [M+1].

[0146] **Вариант осуществления 3.** Получение соединения 3

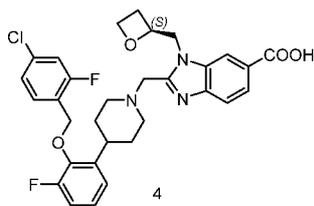


[0147] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1, за исключением использования 1-(бромметил)-4-хлор-2-фторбензола на стадии 3 варианта осуществления 1 вместо соединения 1-5 (4-(бромметил)-3-фторбензонитрила), соединение 3 получали таким же способом, как в варианте осуществления 1.

[0148] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 4H).

[0149] MS масса/заряд (ESI): 564,2 [M+1].

[0150] **Вариант осуществления 4.** Получение соединения 4

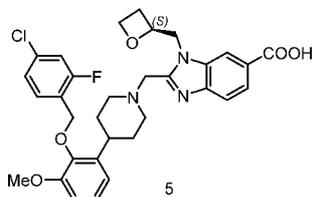


[0151] В соответствии с аналогичным способом синтеза для вариантов осуществления 1 и 3 исходный материал (3-фтор-2-гидроксифенил)фенилбороновую кислоту заменяли на 1-1-(2-гидроксифенил) с получением соединения 4.

[0152] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,74 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 3H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 4H).

[0153] MS масса/заряд (ESI): 582,0 [M+1].

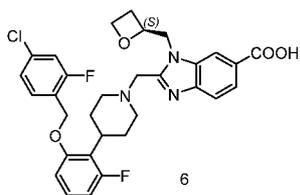
[0154] Вариант осуществления 5. Получение соединения 5



[0155] В соответствии с аналогичным способом синтеза для вариантов осуществления 1 и 3 исходный материал (2-гидрокси-3-метоксифенил)фенилбороновую кислоту заменяли на 1-1-(2-гидроксифенил) с получением соединения 5.

[0156] MS масса/заряд (ESI): 594,1 [M+1].

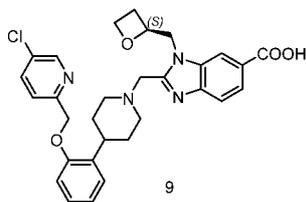
[0157] Вариант осуществления 6. Получение соединения 6



[0166] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,77 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 4H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 4H).

[0167] MS масса/заряд (ESI): 548,2 [M+1].

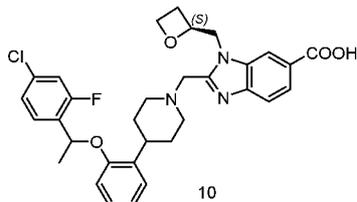
[0168] **Вариант осуществления 9.** Получение соединения 9



[0169] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1, за исключением использования 2-(бромметил)-5-хлорпиридина на стадии 3 варианта осуществления 1 вместо соединения 1-5-(4-(бромметил)-3-фторбензонитрила), соединение 9 получали таким же способом, как в варианте осуществления 1.

[0170] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,83 (brs, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 2H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 4H). MS масса/заряд (ESI): 547,2 [M+1].

[0171] **Вариант осуществления 10.** Получение соединения 10



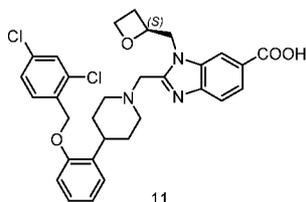
[0172] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1, за исключением использования 4-хлор-1-(1-хлорэтил)-2-фторбензола на стадии 3

варианта осуществления 1 вместо соединения 1-5-(4-(бромметил)-3-фторбензонитрила), соединение 10 получали таким же способом, как в варианте осуществления 1.

[0173] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 12,71 (brs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,65 (q, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H).

[0174] MS масса/заряд (ESI): 578,2 [M+1].

[0175] **Вариант осуществления 11.** Получение соединения 11

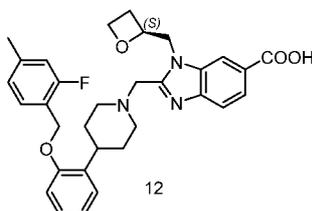


[0176] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 11.

[0177] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 12,72 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H).

[0178] MS масса/заряд (ESI): 580,2 [M+1].

[0179] **Вариант осуществления 12.** Получение соединения 12

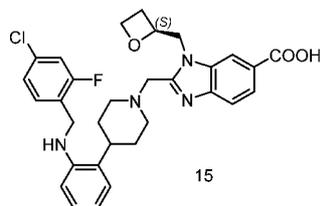


[0188] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 14.

[0189] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,67 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,22-2,21 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 4H)

[0190] MS масса/заряд (ESI): 582,2 [M+1].

[0191] **Вариант осуществления 15.** Получение соединения 15

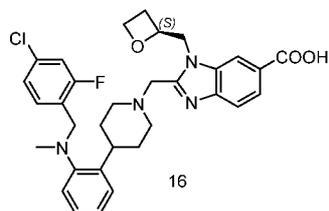


[0192] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 15.

[0193] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,72 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,32 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,84 (brs, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H).

[0194] MS масса/заряд (ESI): 563,2 [M+1].

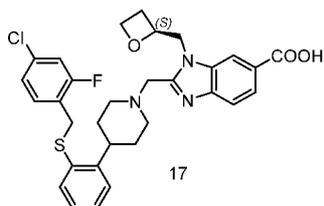
[0195] **Вариант осуществления 16.** Получение соединения 16



[0196] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 16.

[0197] MS масса/заряд (ESI): 577,2 [M+1].

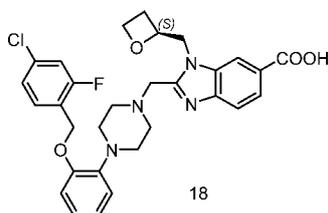
[0198] **Вариант осуществления 17.** Получение соединения 17



[0199] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 17.

[0200] MS масса/заряд (ESI): 580,2 [M+1].

[0201] **Вариант осуществления 18.** Получение соединения 18

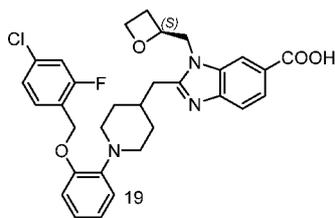


[0202] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 18.

[0203] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,67-2,65 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 2H).

[0204] MS масса/заряд (ESI): 565,2 [M+1].

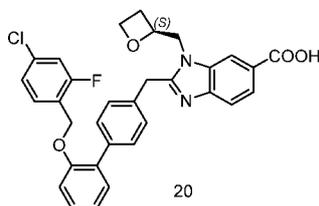
[0205] **Вариант осуществления 19.** Получение соединения 19



[0206] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 19.

[0207] MS масса/заряд (ESI): 564,2 [M+1].

[0208] Вариант осуществления 20. Получение соединения 20

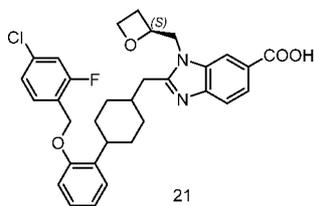


[0209] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 20.

[0210] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 12,74 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,33-7,31 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,91-4,88 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 3H), 4,34-4,31 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H).

[0211] MS масса/заряд (ESI): 557,1 [M+1].

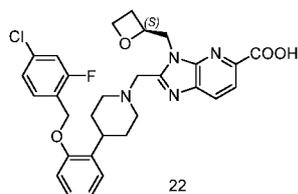
[0212] Вариант осуществления 21. Получение соединения 21



[0213] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 21.

[0214] MS масса/заряд (ESI): 563,2 [M+1].

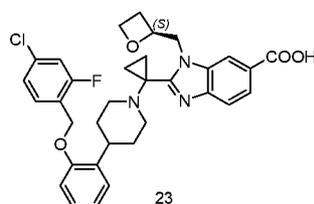
[0215] **Вариант осуществления 22.** Получение соединения 22



[0216] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 22.

[0217] MS масса/заряд (ESI): 565,2 [M+1].

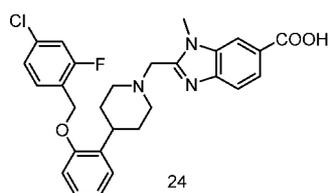
[0218] **Вариант осуществления 23.** Получение соединения 23



[0219] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 23.

[0220] MS масса/заряд (ESI): 590,2 [M+1].

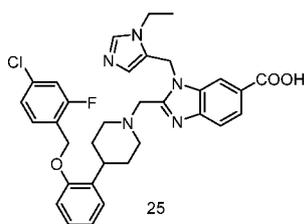
[0221] **Вариант осуществления 24.** Получение соединения 24



[0222] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 24.

[0223] MS масса/заряд (ESI): 508,1 [M+1].

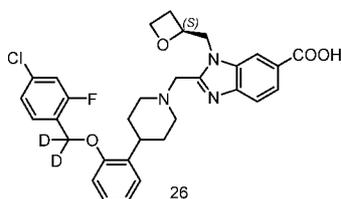
[0224] **Вариант осуществления 25.** Получение соединения 25



[0225] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 25.

[0226] MS масса/заряд (ESI): 602,2 [M+1].

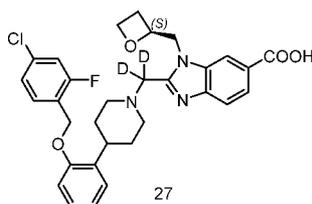
[0227] **Вариант осуществления 26.** Получение соединения 26



[0228] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 26.

[0229] MS масса/заряд (ESI): 566,2 [M+1].

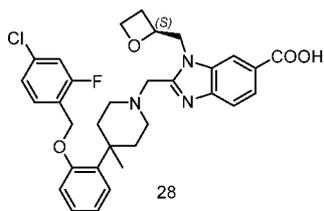
[0230] **Вариант осуществления 27.** Получение соединения 27



[0231] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 26.

[0232] MS масса/заряд (ESI): 566,2 [M+1].

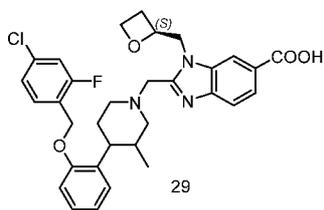
[0233] **Вариант осуществления 28.** Получение соединения 28



[0234] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 28.

[0235] MS масса/заряд (ESI): 578,2 [M+1].

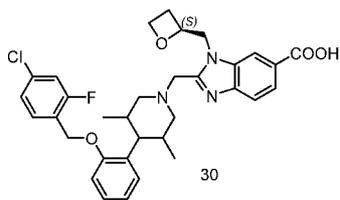
[0236] Вариант осуществления 29. Получение соединения 29



[0237] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 29.

[0238] MS масса/заряд (ESI): 578,2 [M+1].

[0239] Вариант осуществления 30. Получение соединения 30



[0240] В соответствии с аналогичным способом синтеза для варианта осуществления 1 получали соединение 30.

[0241] MS масса/заряд (ESI): 592,2 [M+1].

[0242] Экспериментальный вариант осуществления 1. Анализ с тестированием активности GLP-1R cAMP

[0243] Целью данного эксперимента является проверка агонистической активности

соединения по настоящему изобретению в отношении рецептора GLP-1R человека.

[0244] Основные реагенты:

Набор для выявления cAMP, Cisbio (№ по кат. 62AM4PEJ)
1 М HEPES, Invitrogen (№ по кат. 15630-106)
1X HBSS, Invitrogen (№ по кат. 14025)
BSA, Sigma (№ по кат. B2064-100G)
IBMX, Sigma (№ по кат. I5879)
7-37, Hao Yuan (№ по кат. HY-P0055)

[0245] Культуральная среда:

Мишень	Линия клеток хозяина	Клон
GLP-1R	HEK293	Н. д.

[0246] Основные расходные материалы и оборудование:

OptiPlate-384, белый, PerkinElmer (№ по кат. 6007290);
384-луночный планшет для Echo, Labcyte (№ по кат. P-05525);
EnVision, PerkinElmer;
Счетчик Vi-cell, Beckman (№ по кат. Vi-CELL™ XR, анализатор жизнеспособности клеток)

[0247] Способ проведения эксперимента:

[0248] а) Подготовка планшета с источником соединения:

[0249] Соединения разбавляли 4-кратно, начиная при 100 мМ с DMSO с применением Bravo, предусматривая в общей сложности 10 точек.

[0250] Полипептид эталонного соединения GLP-1 (7-37) разбавляли 4-кратно начиная при 500 нМ с DMSO с применением Bravo, в общей сложности 10 точек.

[0251] б) Получение клеточной суспензии:

[0252] 1) Быстро размораживали 1 флакон клеток GLP-1R в водяной бане при 37°C.

- [0253] 2) Суспензию клеток переносили в 10 мл HBSS в 15 мл конической пробирке.
- [0254] 3) Клетки центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин при комнатной температуре для осаждения клеток.
- [0255] 4) Супернатант аккуратно аспирировали, и при этом стараясь не аспирировать клетки.
- [0256] 5) Клетки релаксировали, стряхивая осадок, и затем осадок клеток повторно суспендировали в 10 мл HBSS. Применяли стерильную пипетку для перемещения жидкости вверх и вниз для удаления комков.
- [0257] 6) Подсчитывали концентрацию клеток и определяли жизнеспособность клеток с помощью Vi-cell.
- [0258] 7) Клетки GLP-1R ресуспендировали в тестовом буфере при концентрации $2,0 \times 10^5$ /мл клеток.
- [0259] 8) Переносили 10 мкл клеток GLP-1R в 384-луночный планшет OptiPlate.
- [0260] c) Перенос соединения:
- [0261] 1) 100 нл соединения переносили в планшет OptiPlate-384 с применением Echo Transfer.
- [0262] 2) Планшет вращали при 1000 об./мин в течение 5 секунд.
- [0263] d) Анализ агонистов cAMP HTRF:
- [0264] 1) Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением реагентов для обнаружения.
- [0265] 2) Применяли электрическую многоканальную пипетку для добавления 10 мкл реагентов для обнаружения соответственно.
- [0266] 3) 384-луночный планшет накрывали мембраной TopSeal-A и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре.
- [0267] TopSeal-A выгружали и производили считывание с помощью EnVision.

[0268] Конкретные тестовые данные показаны в таблице 1 ниже.

[0269] Таблица 1

Соединение	EC ₅₀ , (нМ)	Соединение	EC ₅₀ , (нМ)	Соединение	EC ₅₀ , (нМ)
1	3,4	2	0,8	3	0,9
4	0,7	5	15	6	8,1
7	5	8	3,2	9	34,8
10	26	11	2,9	12	1,0
13	5,8	14	3,7	15	7,5
16	>100	17	53	18	10,7
19	>100	20	24,6	21	>100
22	2,1	23	>100	24	>100
25	>100	26	1,8	27	2,3
28	>100	29	>100	30	>100
PF-06882961	0,8	Ref-01	1	Ref-02	1

[0270] Вывод: Соединения по настоящему изобретению демонстрируют хорошую агонистическую активность в отношении рецептора GLP-1R.

[0271] Экспериментальный вариант осуществления 2. Оценка фармакокинетики в организме крыс

[0272] Концентрации лекарственного средства в плазме крови крыс тестировали в разные моменты времени после введения соединений через желудочный зонд с применением крыс в качестве тестируемых животных. Фармакокинетическое поведение соединений по настоящему изобретению изучали на крысах и оценивали их фармакокинетические характеристики. В каждой группе вариантов осуществления отбирали 3 крысы с одинаковой массой тела и им осуществляли введение перорально в дозе 10 мг/кг для однократного введения. Кровь собирали у животных в моменты времени 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч после введения. Для определения содержания соединения в плазме крови применяли способ LC-MS/MS-анализа, и нижний предел количественного определения для способа составлял 20 нг/мл. Показатели для данных о концентрации в плазме крови подсчитывали с применением программного обеспечения для анализа метаболических кинетических данных WinNonlin 7,0, и фармакокинетические параметры рассчитывали

с применением некомпартментного анализа (NCA), как показано в таблице 2 ниже.

[0273] Протокол эксперимента

[0274] Экспериментальные лекарственные средства: соединения по настоящему изобретению и эталонные соединения.

[0275] Конфигурация лекарственного средства: отбирали некоторое количество лекарственного средства, добавляли 2% Klucel LF + водный раствор 0,1% Tween 80 с получением прозрачного раствора или однородной суспензии.

[0276] Введение: введение крысам проводили через желудочный зонд в дозе 10 мг/кг по прошествии ночи без приема пищи.

[0277] Процедура: крыс подвергали процедуре введения через желудочный зонд и кровь собирали из хвостовой вены перед введением и через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч после введения, помещали в гепаринизированные пробирки для образцов, центрифугировали при 4°C, 3500 об./мин в течение 10 мин для отделения плазмы крови, хранили при -20°C, и их кормили через 2 часа после введения.

[0278] Определение содержания тестируемых соединений в плазме крови крыс после введения лекарственного средства через желудочный зонд: Размораживали 50 мкл образцов плазмы крови при комнатной температуре, добавляли 130 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта (1000 нг/мл, ацетонитрил, толбутамид), встряхивали на вортексе в течение приблизительно 1 мин и затем центрифугировали в течение 10 мин при 4°C и 13000 об./мин. Смешивали 50 мкл супернатанта со 100 мкл 50% ацетонитрила в воде и затем вводили образец для LC/MS/MS-анализа.

[0279] Результаты применительно к фармакокинетическим параметрам показаны в таблице 2.

[0280] Таблица 2. Данные относительно метаболизма лекарственного средства у крыс

Соединение	Доза (мг/кг)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-∞} (нг·ч/мл)	T _{1/2} (ч)
3	10	0,25	1160	1033	2,58

4	10	0,83	90	417	2,11
12	10	0,25	1018	1319	2,68
PF-06882961	10	0,42	55	179	6,88
Ref-01	10	0,33	105	351	3,20
Ref-02	10	0,25	171	229	5,52

[0281] Вывод: По сравнению с эталонными соединениями PF-06882961, Ref-01 и Ref-02 соединения по настоящему изобретению характеризуются лучшей абсорбцией, более высокой экспозицией лекарственного средства в крови и характеризуются отличными свойствами с точки зрения метаболизма лекарственных средств.

[0282] Экспериментальный вариант осуществления 3. Оценка фармакокинетики в организме яванского макака

[0283] Концентрации лекарственного средства в плазме крови яванских макаков тестировали в разное время после внутривенной инъекции и перорального введения соединений с использованием яванских макаков в качестве тестируемых животных. Фармакокинетическое поведение соединений по настоящему изобретению изучали на яванских макаках и оценивали их фармакокинетические характеристики. В каждой группе вариантов осуществления отбирали 2 яванских макака с одинаковой массой тела, им осуществляли введение в дозе 1 мг/кг посредством внутривенной инъекции и в дозе 50 мг/кг посредством перорального введения для однократного введения.

[0284] Возраст яванских макаков на момент введения: приблизительно 2-4 года; вес тела: 3,0-4,6 кг в начале введения; 4 обезьяны; пол: самцы.

[0285] Группа внутривенной инъекции: для внутривенного введения получали конечную концентрацию 0,5 мг/мл, и растворитель для получения представлял собой 5% DMSO + 45% PEG400 + 50% вода, и получение проводили в осветленном растворе.

[0286] Группа перорального введения: конечную концентрацию 10 мг/мл получали для перорального введения, и растворитель для получения представлял собой 5% DMSO + 45% PEG400 + 50% вода, и получение проводили в гомогенной суспензии.

[0287] Кровь собирали у животных в моменты времени 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 12 ч, 24 ч после введения. Для определения содержания соединения в плазме

крови применяли способ LC-MS/MS-анализа, и нижний предел количественного определения для способа составлял 20 нг/мл. Показатели для данных о концентрации в плазме крови подсчитывали с применением программного обеспечения для анализа метаболических кинетических данных WinNonlin 7,0, и фармакокинетические параметры рассчитывали с применением некомпартментного анализа (NCA), как показано в таблице 3 ниже.

[0288] Определение содержания тестируемых соединений в плазме крови яванских макаков после введения лекарственного средства: после осуществления сбора образцов крови их помещали в маркированную пробирку для центрифугирования в условиях ледяной бани и быстро центрифугировали для отделения плазмы крови. Условия центрифугирования: 4000 об./мин, 10 минут, 4°C, и плазму крови хранили при -40°C или меньше для тестирования.

[0289] Результаты фармакокинетических параметров показаны в таблице 3.

Соединение	Доза (мг/кг)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	C _{24ч} (нг/мл)	AUC _{0-24ч} (нг·ч/мл)	T _{1/2} (ч)	Cl (мл/ч/кг)	F (%)
3	1, IV	0,083	1590	-	898	0,98	1154	
	50, PO	2,5	2435	597	23010	22,6		51,2
PF-06882961	1, IV	0,083	2225	-	1074	1,14	956	
	50, PO	1,75	2046	41,4	4329	10,9		8,0

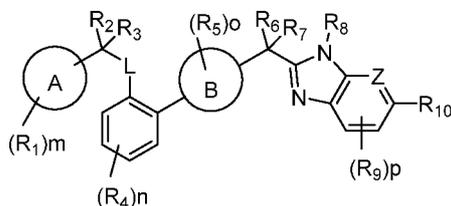
[0290] Вывод: по сравнению с эталонным соединением PF-06882961 при одинаковом получении и дозе соединение по настоящему изобретению характеризуется в значительной степени лучшими фармакокинетическими свойствами у яванских макаков. После перорального введения соединения по настоящему изобретению соединение характеризуется более высокой экспозицией в крови и все еще имеет высокие концентрации в крови через 24 часа, характеризуется в значительной степени лучшей пероральной биологической доступностью и является подходящим для перорального введения.

[0291] Вышеуказанные варианты осуществления предназначены только для иллюстрации технической концепции и характеристик настоящего изобретения, и цель состоит в том, чтобы позволить специалистам в данной области техники понять

содержание настоящего изобретения и соответственно осуществить его, а не ограничивать объем защиты настоящего изобретения. Все эквивалентные изменения или модификации, выполненные в соответствии с сущностью настоящего изобретения, должны подпадать под объем защиты настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное следующей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N;

R₁ выбран из -H, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₆₋₁₀арила или -C₅₋₁₀гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

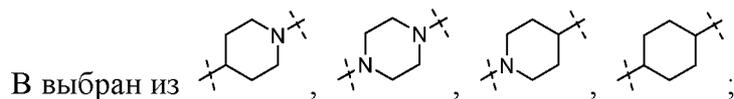
подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 0, 1, 2 или 3;

каждый из R₂, R₃ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила; или R₂, R₃ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N;

L выбран из -O-, -S-, -NR₁₁- или -C(R₁₁R₁₂)-; при этом R₁₁, R₁₂ представляют собой водород или -C₁₋₆алкил;

R₄ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;



R₅ выбран из -H, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

подстрочный индекс о представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

каждый из R₆, R₇ независимо выбран из -H, дейтерия, -C₁₋₆алкила; или R₆, R₇ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N; или R₆, кольцо В в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N;

R₈ выбран из -C₁₋₃алкила, -метилен-C₃₋₆циклоалкила или -метилен-C₄₋₆гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N; где -C₁₋₃алкил, -метилен-C₃₋₆циклоалкил или -метилен-C₄₋₆гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N, могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N;

Z выбран из N или CR₁₃;

R₉ выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

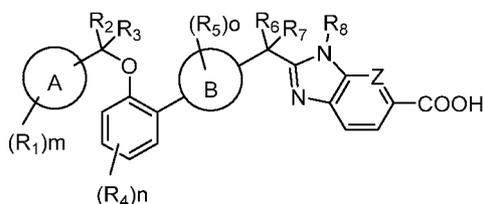
подстрочный индекс р представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

R₁₀ выбран из -COOH или изостера карбоксила;

R₁₃ выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

галоген выбран из F, Cl и Br.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой, представленной следующей формулой (II):



(II),

где

A представляет собой фенил или пиридил;

R₁ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила; при этом -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенил или -C₂₋₆алкинил могут быть замещены 0-3 F;

подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

каждый из R₂, R₃ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила;

R₄ выбран из галогена, -CN, -OH, дейтерия, -C₁₋₆алкила или -C₁₋₆алкокси;

подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

B выбран из ;

R₅ выбран из галогена, -OH, -C₁₋₆алкила или -C₁₋₆алкокси;

подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

каждый из R₆, R₇ независимо выбран из -H, дейтерия, C₁₋₆алкила; или R₆, R₇ в сочетании с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные

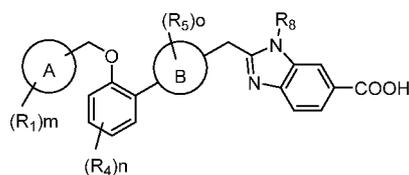
из O или N;

R_8 выбран из $-C_{1-3}$ алкила, $-метилен-C_{3-6}$ циклоалкила или $-метилен-C_{4-6}$ гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N; где $-C_{1-3}$ алкил, $-метилен-C_{3-6}$ циклоалкил или $-метилен-C_{4-6}$ гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранные из O или N, могут быть замещены одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила или 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранные из O или N;

Z выбран из N или CR_{13} ;

R_{13} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкокси.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой, представленной следующей формулой (III):



(III),

где

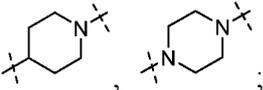
R_1 выбран из галогена, $-CN$, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила; при этом $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{2-6}$ алкенил или $-C_{2-6}$ алкинил могут быть замещены 0-3 F;

подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 1 или 2;

A представляет собой фенил, пиридил;

R_4 выбран из галогена, $-OH$, дейтерия, $-C_{1-6}$ алкила или $-C_{1-6}$ алкокси;

подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

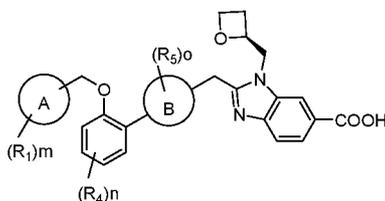
В выбран из  ;

R_5 выбран из галогена, -ОН, - C_{1-6} алкила или - C_{1-6} алкокси;

подстрочный индекс о представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;

R_8 выбран из - C_{1-3} алкила, -метилен- C_{3-6} циклоалкила или -метилен- C_{4-6} гетероциклоалкила.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется структурой, представленной следующей формулой (IV):



(IV),

где

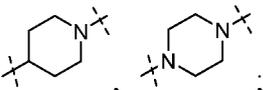
R_1 выбран из галогена, -CN, -ОН, дейтерия, - C_{1-6} алкила, - C_{1-6} алкокси, - C_{2-6} алкенила, - C_{2-6} алкинила; при этом - C_{1-6} алкил, - C_{1-6} алкокси, - C_{2-6} алкенил или - C_{2-6} алкинил могут быть замещены 0-3 F;

подстрочный индекс m представляет собой целое число, равное 1 или 2;

A представляет собой фенил, пиридил;

R_4 выбран из галогена, -ОН, дейтерия, - C_{1-6} алкила или - C_{1-6} алкокси;

подстрочный индекс n представляет собой целое число, равное 0 или 1;

В выбран из  ;

R_5 выбран из - C_{1-6} алкила;

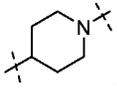
подстрочный индекс o представляет собой целое число, равное 0 или 1.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где в структуре соединения, представленного формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли R_1 выбран из -F, -Cl, -Br, -CN, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкокси, -C₂₋₆алкенила или -C₂₋₆алкинила;

подстрочный индекс m равняется 2;

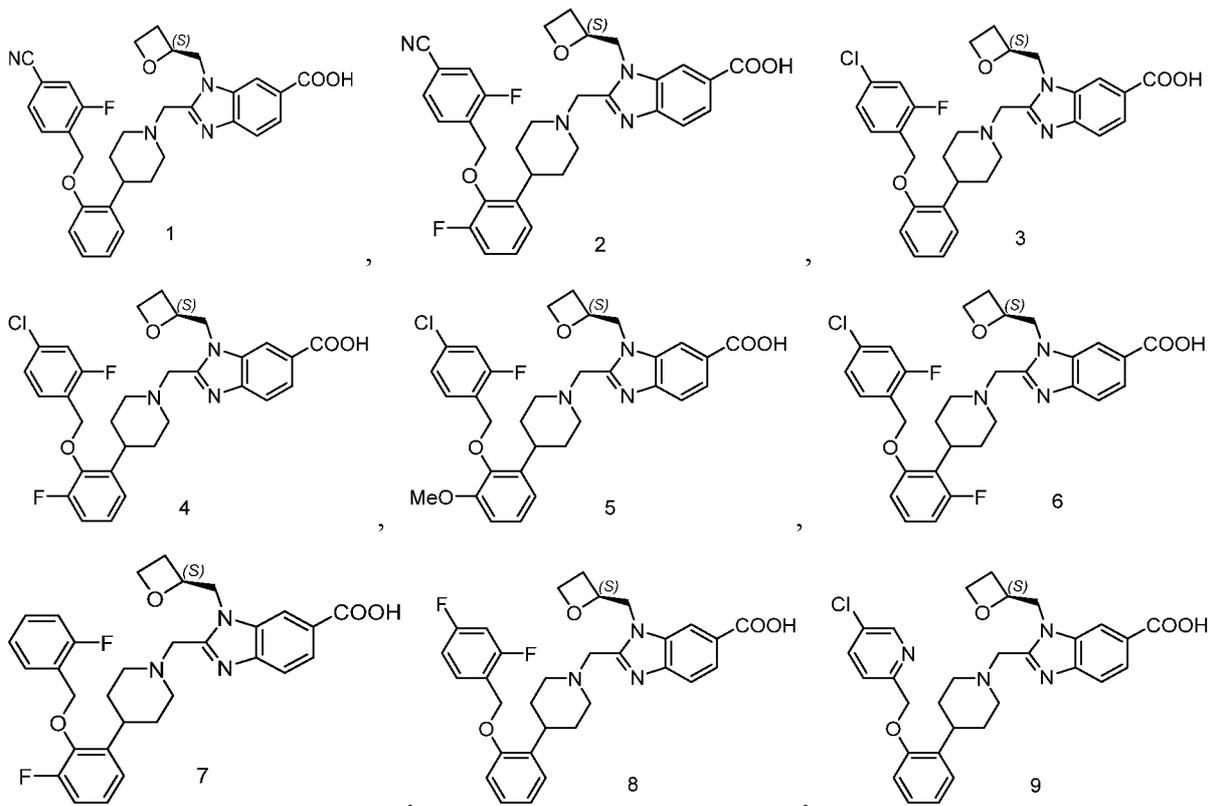
A представляет собой фенил;

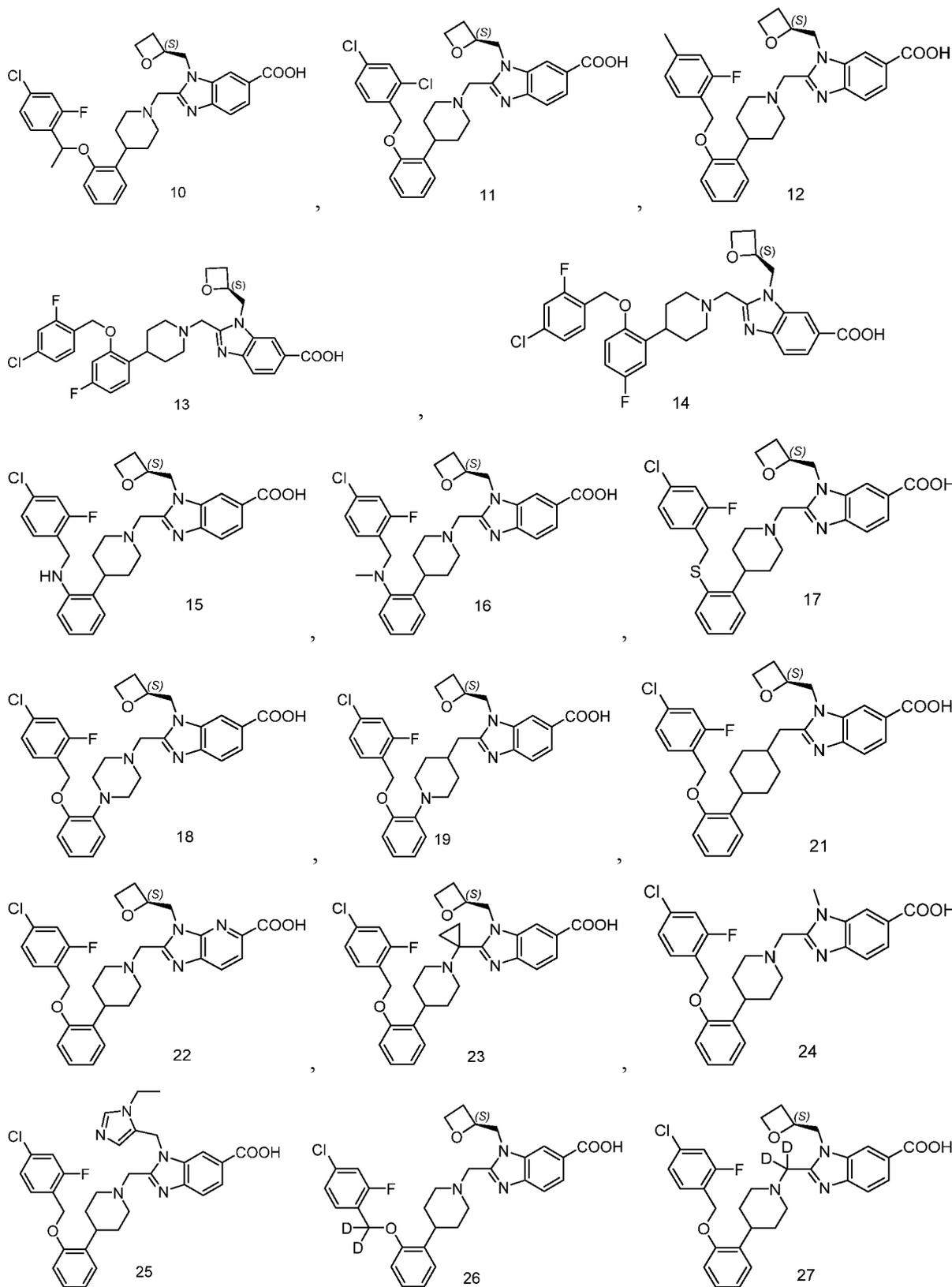
R_4 выбран из -F, -Cl;

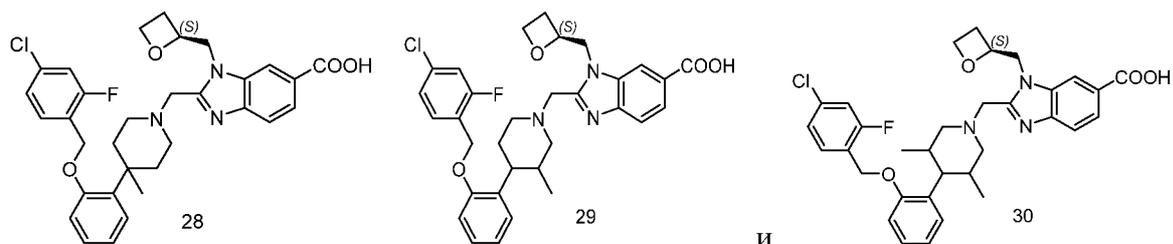
B представляет собой .

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где подстрочный индекс o равняется 0.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где соединение выбрано из одного из следующих соединений:







8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 8 в качестве активного ингредиента в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом, посредством активации рецептора GLP-1R.

10. Применение по п. 9, где заболевания, связанные с метаболизмом, выбраны из любого из непереносимости глюкозы, гипергликемии, дислипидемии, диабета 1 типа (T1D), диабета 2 типа (T2D), гипертриглицеридемии, синдрома X, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), диабетической дислипидемии, гиперлипидемии, артериосклероза, атеросклероза, гипертонии, ожирения, неалкогольной жировой дистрофии печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени, цирроза, летаргии и т. д.