

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **030410**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.07.31

(21) Номер заявки
201692008

(22) Дата подачи заявки
2015.04.02

(51) Int. Cl. *C07D 231/56* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ GPR119 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА, ОЖИРЕНИЯ, ДИСЛИПИДЕМИИ
И СВЯЗАННЫХ НАРУШЕНИЙ**

(31) 14305494.8

(32) 2014.04.04

(33) EP

(43) 2017.02.28

(86) PCT/EP2015/057414

(87) WO 2015/150564 2015.10.08

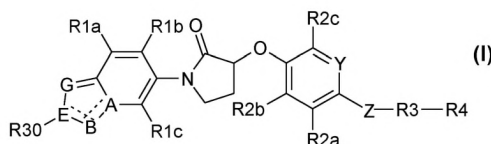
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

(56) WO-A1-2011146335
WO-A2-2007124254
WO-A1-2004110994
US-A1-2011306599

(72) Изобретатель:
**Швинк Лотар, Бунинг Кристиан,
Гломбик Хайнер, Госсель Маттиас,
Кадерайт Дитер, Халланн Нис,
Ломанн Маттиас, Пеферляйн
Кристоф, Риттер Курт (DE)**

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

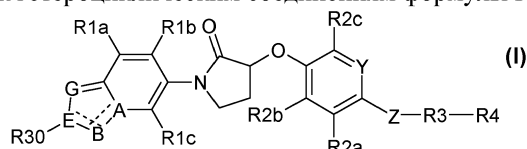
(57) Изобретение относится к замещенным сконденсированным гетероциклическим соединениям формулы (I). Замещенные сконденсированные гетероциклические соединения представляют собой модуляторы GPR119 и пригодны для предупреждения и/или лечения диабета, ожирения, дислипидемии и связанных нарушений. Изобретение также относится к применению замещенных сконденсированных гетероциклических соединений в качестве активных ингредиентов в лекарственных средствах и фармацевтических композициях, содержащих их.



030410 B1

030410 B1

Изобретение относится к гетероциклическим соединениям формулы I



в которой R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R3, R4, R30, A, B, E, G, Y и Z определены как указано ниже. Конденсированные гетероциклические соединения I представляют собой модуляторы GPR119 и пригодны для предупреждения и/или лечения диабета, ожирения, дислипидемии и связанных нарушений. Настоящее изобретение также относится к применению конденсированных гетероциклических соединений формулы I в качестве активных ингредиентов в лекарственных средствах и фармацевтических композициях, содержащих их.

GPR119 представляет собой сопряженный с G-белком рецептор, который экспрессируется главным образом в бета-клетках поджелудочной железы и в K- и L-клетках кишечника. Исследования *in vitro* показали, что агонисты GPR119 путем активации сигнального пути cAMP в полученных из кишечника и поджелудочной железы клеточных линиях содействует секреции GLP-1 и инсулина соответственно. Это подтверждает гипотезу о том, что модуляторы GPR119, в частности агонисты, могут быть полезными для лечения диабета и связанных нарушений путем увеличения секреции инсулина и гормонов желудочно-кишечного тракта, таких как GIP, GLP-1 и PYY. Поскольку было обнаружено, что секреция инсулина является строго глюкозозависимой, можно в значительной степени избежать провоцирования гипогликемических приступов. Кроме того, положительные эффекты, такие как уменьшенное потребление пищи, можно ожидать из-за выделения пептидов желудочно-кишечного тракта. Стимуляция бета-клеток посредством активации GPR119 может также улучшать работу бета-клеток и бета-клеточной массы. Исследования агонистов GPR119 у грызунов показали предполагаемые эффекты снижения уровня глюкозы. В некоторых таких исследованиях на грызунах отмечали уменьшенное потребление пищи и потерю веса. Недавние клинические исследования с агонистами GPR119 добавили доказательств положительного влияния на характеристики липидов, т.е. оценку HDL наряду со снижением LDL и триглицеридов у людей. В WO 2013/070463A2 раскрыто, что агонисты GPR119 можно использовать для лечения нарушений, связанных с липидами крови. В общем, модуляторы GPR119, в частности агонисты, могут иметь терапевтическую пользу при предупреждении и/или лечении нарушений обмена веществ у млекопитающих и, в частности у человека. Примеры таких нарушений и заболеваний включают сахарный диабет типа 2, сахарный диабет типа 1, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, нарушение функции бета-клеток, гипергликемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, гипертриглицеридемию, синдром X, метаболический синдром, ожирение, жировую инфильтрацию печени, стеатоз, стеатогепатит, цирроз, микро- и макрососудистые нарушения, высокое кровяное давление, хроническое воспаление низкой интенсивности, ретинопатию, невропатию, нефропатию, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, эндотелиальную дисфункцию и связанные с костями заболевания, такие как остеопороз, ревматоидный артрит или остеоартрит.

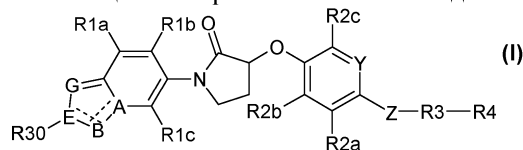
Некоторые модуляторы GPR119 известны. Например, в WO 2011146335 и WO 2012037393 описаны замещенные пиперидинилом лактамы в качестве модуляторов GPR119. В WO 2010048149 описаны гетероциклические модуляторы GPR119 для лечения заболевания и их получение. В WO 2004110994 описано получение пиперазиниларилокси- и пиперазинилгетероарилокси-N-ариллактамов в качестве лигандов 5-HT1B.

Целью настоящего изобретения было обеспечение новых соединений в качестве активных ингредиентов для фармацевтических препаратов.

Другой целью настоящего изобретения было обеспечение новых соединений, которые будут снижать содержание глюкозы в крови у млекопитающих и которые являются подходящими для предупреждения и/или лечения диабета, ожирения, дислипидемии и связанных нарушений.

Еще одной целью было обеспечение новых модуляторов GPR119, в частности агонистов, которые можно использовать терапевтически для предупреждения и/или лечения диабета, ожирения, дислипидемии и связанных нарушений.

Следовательно, объектом настоящего изобретения является соединение формулы I



в которой A представляет собой N или C;

B представляет собой CO, N или CH;

E представляет собой N или C;

G представляет собой N, CCH₃ или CH;

где по меньшей мере одна из групп A, B, E или G представляет собой N;

R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, COOCH₃ или R32;
 n равно 0, 1, 2 или 3;
 R32 представляет собой CH₂COOR₁₃, CH₂CONR₁₄R₁₅ или CH₂SO₂R₁₆;
 R₁₃ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный
 OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;
 R₁₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил;
 R_{1a} представляет собой H или F,
 R_{1b}, R_{1c} представляют собой H;
 R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} представляют собой H;
 Y представляет собой N или CH;
 Z представляет собой O или C=O;
 R3 представляет собой (CR⁷R^{7'})_p;
 p равно 0, 1, 2, 3 или 4;
 R₇, R^{7'} независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или фенил;
 причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью за-
 мешены атомами фтора;

в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении,
 или его физиологически приемлемая соль.

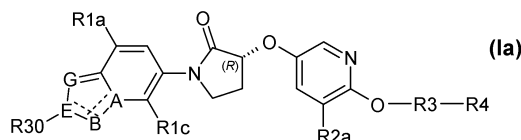
В другой группе вариантов осуществления 3-положение центрального пирролидинонового кольца
 характеризуется (R)-конфигурацией.

В другой группе вариантов осуществления Y представляет собой N.

В другой группе вариантов осуществления Z представляет собой O.

В другой группе вариантов осуществления R3 представляет собой CH₂. В другой группе вариантов
 осуществления R₄ представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил.

В другой группе вариантов осуществления соединение формулы I представляет собой соединение
 формулы Ia



в которой A представляет собой N или C;

B представляет собой CO, N или CH;

E представляет собой N или C;

G представляет собой N или CCH₃, CH;

где по меньшей мере одна из групп A, B, E или G

представляет собой N; R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или R32;

n равно 0, 1, 2 или 3;

R32 представляет собой CH₂COOR₁₃, CH₂CONR₁₄R₁₅ или CH₂SO₂R₁₆;

R₁₃ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный
 OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;

R₁₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил;

R_{1a} представляет собой H или F,

R_{1c} представляет собой H;

R_{2a} представляет собой H;

R3 представляет собой (CR⁷R^{7'})_p;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R₇, R^{7'} независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;

R₄ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или фенил;

причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью за-
 мешены атомами фтора;

в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении,
 или его физиологически приемлемая соль.

В другой группе вариантов осуществления соединение формулы I представляет собой соединение
 формулы Ia, в которой

A представляет собой N или C;

B представляет собой CO, N или CH;

E представляет собой N или C;

G представляет собой N, CCH₃ или CH;

где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или G представляет собой N;
R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или R32;
n равно 0, 1 или 2;
R32 представляет собой CH₂COOR₁₃, CH₂CONR₁₄R₁₅ или CH₂SO₂R₁₆;
R₁₃ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный
ОН, или (C₃-C₆)циклоалкил;
R₁₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил;
R_{1a} представляет собой H или F;
R_{1c} представляет собой H;
R_{2a} представляет собой H;
R₃ представляет собой CH₂;
R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;
причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью за-
мещены атомами фтора;
в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении,
или его физиологически приемлемая соль.
В другой группе вариантов осуществления соединение формулы I представляет собой соединение
формулы Ia, в которой
А представляет собой N или C;
В представляет собой CO, N или CH;
Е представляет собой N или C;
G представляет собой N, CCH₃ или CH;
где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или G представляет собой N;
R30 представляет собой (CR₁₁R₁₂)_n-R32;
R₁₁, R₁₂ независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;
n равно 0, 1 или 2;
R32 представляет собой CH₂COOR₁₃ или CH₂CONR₁₄R₁₅;
R₁₃ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный
ОН, или (C₃-C₆)циклоалкил;
R₁₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил;
R_{1a} представляет собой H или F;
R_{1c} представляет собой H;
R_{2a} представляет собой H;
R₃ представляет собой CH₂;
R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;
причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью за-
мещены атомами фтора;
в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении,
или его физиологически приемлемая соль.
В другой группе вариантов осуществления соединение формулы I представляет собой соединение
формулы Ia, в которой
А представляет собой N или C;
В представляет собой CO, N или CH;
Е представляет собой N или C;
G представляет собой N или CR₃₀;
где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или G представляет собой N;
R32 представляет собой CH₂CONR₁₄R₁₅;
R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный
ОН или (C₃-C₆)циклоалкил;
R_{1a} представляет собой H или F;
R_{1c} представляет собой H;
R_{2a} представляет собой H;
R₃ представляет собой CH₂;
R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;
в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении,
или его физиологически приемлемая соль.
Пунктирные линии между Е и В или В и А в формулах I и Ia показывают, что в этих положениях
может находиться двойная связь в зависимости от определений Е, В и А (см., например, пример 1-01 для
последовательности C=N-N, пример 1-03 для последовательности C=C-N, пример 1-04 для последова-
тельности N-CO-N, пример 1-05 для последовательности N=C-N и пример 1-15 для последовательности

N-N=C).

В случае, когда Е и В соединены двойной связью, а Е представляет собой N, группы R30 нет в формуле I или Ia.

В другом варианте осуществления охвачены соединения формулы I, выбранные из примеров 1-01-1-30 и 2-01-2-05.

В другом варианте осуществления охвачены соединения, выбранные из следующего списка:

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-(2-циклопропил-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил) пирролидин-2-она,
 (3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-([1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил) пирролидин-2-она,
 (3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил пирролидин-2-она,
 метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-3-оксоимидазо[1,5-а] пиридин-2-ил] ацетата,
 (3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-([1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-6-ил) пирролидин-2-она,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-2-ил] уксусной кислоты,
 метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-2-ил] ацетата,
 метил-6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-2-карбоксилата,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,
 8-фтор-6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-3-она,
 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а] пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-(циклопропилацетил) феноксид)]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-(циклопропилацетил) феноксид)]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2H-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-она, метил-2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]индазол-2-ил]ацетата,

2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]индазол-2-ил]уксусной кислоты,

2-[5-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]уксусной кислоты,

метил-2-[5-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]ацетата,

2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]уксусной кислоты,

метил-2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетата,

(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-(2-метилбензотриазол-5-ил)пирролидин-2-она,

2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-4-фторбензотриазол-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]уксусной кислоты,

6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-2H-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

метил-2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-

пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетата,

6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-2-метил-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

метил-2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетата,

(R)-2-(6-(3-(6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)окси)-2-оксопирролидин-1-ил)-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил]уксусной кислоты,

2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

N-циклопропил-2-[6-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетамида,

2-[5-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-бензотриазол-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

2-[5-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида,

2-[5-[(3R)-3-[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-бензотриазол-2-ил]ацетамида,

6-[(3R)-3-[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-(метилсульфонилметил)-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

6-[(3R)-3-[4-(циклопропанкарбонил)фенокси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-(метилсульфонилметил)-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

2-(метилсульфонилметил)-6-[(3R)-2-оксо-3-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]окси]пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-3-она и

N,N-диметил-2-[5-[(3R)-2-оксо-3-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]окси]пирролидин-1-ил]индазол-2-ил]ацетамида

или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой 2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение представляет собой N-циклопропил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Структурные элементы, такие как группы, заместители, гетерокольцевые члены, числа или другие признаки, например алкильные группы, группы типа R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'} и пр., которые могут несколько раз встречаться в соединениях формулы I, могут все независимо друг от друга иметь в каждом случае любое из указанных значений и могут в каждом случае быть одинаковыми или отличными друг от друга. Например, алкильные группы в диалкиламиногруппе могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе выражения "включающий" и "содержащий" используются в их открытом, неограничивающем смысле. При использовании в настоящем документе выражения "(C₁-C₆)" и т.д. отно-

сятся к фрагментам с 1-6 атомами углерода и т.д. соответственно. В составных выражениях, таких как "гидрокси(C₆-C₄)алкил", переменная "(C₆)алкил" относится к связи (т.е. в этом случае прямо присоединенной гидроксигруппе), или в случае незамещенного "(C₆)алкила" она относится к водороду.

Выражение "алкил" при использовании в настоящем документе относится к насыщенным, одновалентным углеводородным радикалам. Выражение "алкенил" при использовании в настоящем документе относится к одновалентным углеводородным радикалам, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, причем каждая двойная связь может характеризоваться E- или Z-конфигурацией. Выражение "алкинил" при использовании в настоящем документе относится к одновалентным углеводородным радикалам, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкильные, алкенильные и алкинильные группы могут быть линейными, т.е. прямоцепочечными, или разветвленными. Это также относится к случаю, когда они являются частью других групп, например алкилоксигрупп (= алкоксигрупп, O-алкильных групп), алкилоксикарбонильных групп или алкилзамещенных аминогрупп, или когда они замещены. В зависимости от соответствующего определения, число атомов углерода в алкильной группе может быть 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или 1, 2, 3 или 4. Примеры алкила представляют собой метил, этил, пропил в том числе n-пропил и изопропил, бутил, в том числе n-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, пентил, в том числе n-пентил, 1-метилбутил, изопентил, неопентил и трет-пентил, гексил, в том числе n-гексил, 3,3-диметилбутил и изогексил. Двойные связи и тройные связи в алкенильных группах и алкинильных группах, соответственно, могут находиться в любых положениях. Примерами алкенила и алкинила являются этенил, проп-1-енил, проп-2-енил (= аллил), бут-2-енил, 2-метилпроп-2-енил, 3-метилбут-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, проп-2-инил (= пропаргил), бут-2-инил, бут-3-инил, гекс-4-инил или гекс-5-инил. Замещенные алкильные группы, алкенильные группы и алкинильные группы могут быть замещенными в любых положениях при условии, что соответствующее соединение достаточно стабильно и подходит для желаемой цели, такой как применение в качестве лекарственного вещества. Необходимое условие, что конкретная группа и соединение формулы I достаточно стабильны и подходят для желаемой цели, такой как применение в качестве лекарственного вещества, относится в основном к определениям всех групп в соединениях формулы I.

Независимо друг от друга и независимо от любых других заместителей алкильные группы, двухвалентные алкильные группы, алкенильные группы, алкинильные группы, циклоалкильные группы и гетероциклоалкильные группы необязательно замещены одним или несколькими фтористыми заместителями, которые могут располагаться в любых положениях, т.е. указанные группы могут не быть замещены фтористыми заместителями или могут быть замещены фтористыми заместителями, например 1, 2 или 3, 1 или 2 или 1 незамещенными фтористым заместителем. Примерами фторзамещенных указанных групп являются трифторметил, дифторметил и фторметил.

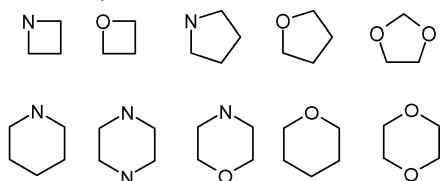
Выражение "алкандиил" или "алкилен", используемое в настоящем документе, относится к насыщенным, двухвалентным углеводородным радикалам. Выражение "алкендиил", используемое в настоящем документе, относится к двухвалентным углеводородным радикалам, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, причем каждая двойная связь может характеризоваться E- или Z-конфигурацией. Выражение "алкиндиил", используемое в настоящем документе, относится к двухвалентным углеводородным радикалам, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Насколько это возможно, предыдущие пояснения касательно алкильных, алкенильных и алкинильных групп относятся соответственно к алкандиильным, алкендиильным и алкиндиильным группам, которые, таким образом, могут аналогично быть линейными и разветвленными. Примеры двухвалентных алкильных групп представляют собой -CH₂- (= метилен), -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂- и -CH₂-C(CH₃)₂-.

Выражение "циклоалкил" при использовании в настоящем документе, если иное не указано, относится к одновалентному радикалу насыщенной углеводородной кольцевой системы, которая является моноциклической. В моноциклической циклоалкильной группе число атомов углерода в кольце может составлять, например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. В одном варианте осуществления настоящего изобретения число атомов углерода в кольце в циклоалкильной группе, независимо от числа атомов углерода в кольце в любой другой циклоалкильной группе, составляет 3, 4, 5 или 6, в другом варианте осуществления 3 или 4, в другом варианте осуществления 3, в другом варианте осуществления 5 или 6, в другом варианте осуществления 5, в другом варианте осуществления 6. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

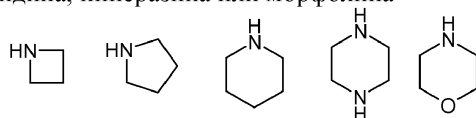
Выражение "гетероцикл", используемое в настоящем документе, если иное не указано, относится к циклоалкилу, определенному выше, в котором 1, 2, 3 или 4 атомов углерода замещены атомами азота или кислорода, при условии, что гетероциклоалкильная система стабильна и подходит в качестве подгруппы для желаемой цели соединения формулы I, такой как применение в качестве лекарственного вещества. В зависимости от определения соответствующей гетероциклической группы в одном варианте осуществления настоящего изобретения число гетероатомов кольца, которые могут находиться в гетероциклической группе, независимо от числа гетероатомов кольца в любой другой гетероциклической группе, составляет 1 или 2, в другом варианте осуществления 2, в другом варианте осуществления 1, причем гете-

роатомы кольца могут быть одинаковыми или различными. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена любым атомом углерода в кольце или насыщенным атомом азота в кольце, за исключением спироатома или атома в голове моста.

Типичные моноциклические гетероциклоалкильные группы получают, помимо прочего, из кольцевых систем азетидина, окситана, пирролидина, тетрагидрофурана, 1,3-диоксолана, пиперидина, пиперазина, морфолина, тетрагидропирана или 1,4-диоксана



В одном варианте осуществления моноциклические гетероциклоалкильные группы получают из азетидина, пирролидина, пиперидина, пиперазина или морфолина

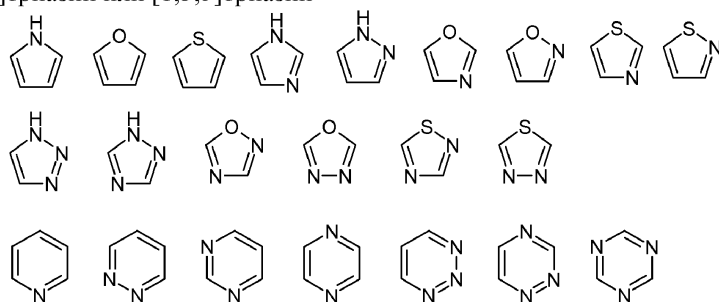


Выражение "арил", используемое в настоящем документе, относится к радикалу, полученному из ароматического углеводорода путем удаления одного водорода, такому как фенил.

Выражение "гетероарил", используемое в настоящем документе, относится к радикалу, полученному из полностью ненасыщенной моноциклической кольцевой системы, в которой 1, 2 или 3 атома углерода замещены гетероатомами. Гетероатомы кольца обычно выбирают из N, O и S, причем N включает атомы азота в кольце, которые несут атом водорода или заместитель, а также атомы азота в кольце, которые не несут атом водорода или заместитель. Гетероатомы кольца могут располагаться в любом положении при условии, что гетероциклическая система стабильна и подходит в качестве подгруппы для желаемой цели соединения формулы I, такой как применение в качестве лекарственного вещества.

Гетероарильные радикалы получают из 5-членных или 6-членных моноциклических колец.

Иллюстративные гетероарильные системы получают, без ограничения, из следующих кольцевых систем: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол (= [1,3]оксазол), изоксазол (= [1,2]оксазол), тиазол (= [1,3]тиазол), изотиазол (= [1,2]тиазол), [1,2,3]тиазол, [1,2,4]тиазол, [1,2,4]оксадиазол, [1,3,4]оксадиазол, [1,2,4]тиадиазол, [1,3,4]тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, [1,2,3]триазин, [1,2,4]триазин или [1,3,5]триазин



Группы, подобные фенилу и остаткам ароматических гетероциклов, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, могут быть незамещенными или замещенными, например 1, 2 или 3, или 1 или 2, или 1, одинаковыми или различными заместителями, которые могут располагаться в любом положении. Ароматические азотные гетероциклы, которые в исходной кольцевой системе несут атом водорода на кольцевом атоме азота в 5-членном кольце, таком как пиррольное или имидазольное кольцо, например, могут быть замещены на кольцевых атомах углерода и/или на таких кольцевых атомах азота. В одном варианте осуществления настоящего изобретения заместители на таких кольцевых атомах азота выбирают из (C₁-C₄)алкильных групп, т.е. такие кольцевые атомы азота в ароматических гетероциклах несут атом водорода или (C₁-C₄)алкильный заместитель. Если указано относительно кольцевых атомов азота в ароматических гетероциклах и любых других гетероциклах, что они могут нести атом водорода или заместитель, такие кольцевые атомы азота либо несут атом водорода или заместитель, либо они не несут атом водорода или заместитель. Кольцевые атомы азота, которые несут атом водорода или заместитель, находятся в азотсодержащем ароматическом 5-членном кольце, как присутствующие в пирроле или имидазоле, например, и в неароматическом кольце, в том числе в насыщенном кольце. Кольцевые атомы азота, которые не несут атом водорода или заместитель, если они не присутствуют в положительно заряженном виде, в том числе любые дополнительные кольцевые атомы азота в дополнение к кольцевым атомам азота, которые несут атом водорода или заместитель, находятся в ароматическом кольце, как присутствующие в тиазоле, имидазоле или пиридине, например, и в неароматическом кольце, в котором они являются частью двойной связи, и они находятся в форме кольцевых ато-

мов азота, посредством которых кольцо связано. Подходящие кольцевые атомы азота в ароматических гетероциклах в соединениях формулы I, такие как кольцевой атом азота в пиридиновом кольце, могут в общем также находиться в форме N-оксида или в форме четвертичной соли, например в форме N-(C₁-C₄)алкильной соли, такой как N-метильная соль, причем в одном варианте осуществления настоящего изобретения противоион в такой четвертичной соли представляет собой физиологически приемлемый анион, который получен из кислоты, которая образует физиологически приемлемую соль.

В монозамещенных фенильных группах заместитель может быть расположен во 2-положении, 3-положении или 4-положении. В дизамещенных фенильных группах заместители могут быть расположены в 2,3-положении, 2,4-положении, 2,5-положении, 2,6-положение, 3,4-положении или 3,5-положение. В тризамещенных фенильных группах заместители могут быть расположены в 2,3,4-положении, 2,3,5-положении, 2,3,6-положении, 2,4,5-положении, 2,4,6-положении или 3,4,5-положении.

Гетероатомы кольца могут располагаться в любых положениях при условии, что гетероциклическая система известна в данной области, стабильна и подходит в качестве подгруппы для желаемой цели соединения формулы I, такой как применение в качестве лекарственного вещества. В одном варианте осуществления настоящего изобретения два кольцевых атома кислорода не могут находиться в соседних положениях на кольце какого-либо гетероцикла, в другом варианте осуществления два гетероатома кольца, выбранные из кислорода и серы, не могут находиться в соседних положениях на кольце какого-либо гетероцикла. Заместители на гетероциклических группах могут располагаться в любых положениях. Например, в пиридин-2-ильной группе заместители могут располагаться в 3-положении, и/или 4-положении, и/или 5-положении, и/или 6-положении, в пиридин-3-ильной группе заместитель может располагаться во 2-положении, и/или 4-положении, и/или 5-положении, и/или 6-положении, в пиридин-4-ильной группе заместители могут располагаться во 2-положении, и/или 3-положении, и/или 5-положении, и/или 6-положении.

Если оксогруппа соединена с атомом углерода, она замещает два атома водорода на атоме углерода исходной системы. Таким образом, если CH₂-группа в цепи или кольце замещена оксо, т.е. соединенным двойной связью атомом кислорода, она становится СО-группой. Очевидно, что оксогруппа не может возникать в качестве заместителя на атоме углерода в ароматическом кольце, таком как в фенильной группе, например.

Настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений формулы I и их солей. Относительно каждого хирального центра, независимо от любого другого хирального центра, соединения формулы I могут находиться в S-конфигурации или по существу S-конфигурации, или в R-конфигурации или по существу R-конфигурации, или в виде смеси S-изомера и R-изомера в любом соотношении. Настоящее изобретение включает все возможные энантимеры и диастереоизомеры и смеси двух или более стереоизомеров, например смеси энантимеров и/или диастереоизомеров, во всех соотношениях. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению, которые могут существовать в виде энантимеров, могут присутствовать в энантимерно чистом виде, как в виде левовращающихся, так и правовращающихся антиподов, и в виде смесей двух энантимеров во всех соотношениях, включая рацематы. В случае E/Z-изомерии, или цис/транс-изомерии, например, на двойных связях или кольцах, таких как циклоалкильные кольца, настоящее изобретение включает как E-форму, так и Z-форму, или цис-форму и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, которое может находиться в двух или более стереоизомерных формах, является чистым или по существу чистым, отдельным стереоизомером. Получение отдельных стереоизомеров можно проводить, например, путем разделения смеси изомеров общепринятыми способами, например, при помощи хроматографии или кристаллизации, при помощи применения стереохимически однородных исходных соединений в синтезе, или при помощи стереоселективного синтеза. Необязательно дериватизацию можно проводить перед разделением стереоизомеров. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на стадии соединения формулы I или на стадии исходного материала или промежуточного соединения при проведении синтеза. Настоящее изобретение также включает все таутомерные формы соединений формулы I и их солей.

В случае, если соединения формулы I содержат одну или несколько кислотных и/или основных групп, т.е. солеобразующих групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие физиологически или токсикологически приемлемые соли, т.е. нетоксичные соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить животным, в частности млекопитающим, в том числе людям, как самих по себе лекарственных средств, в смесях друг с другом или в форме фармацевтических композиций. Введение можно проводить перорально, например в форме таблеток, покрытых пленкой таблеток, покрытых сахаром таблеток, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, в том числе водных, спиртовых и масляных растворов, соков, капель, сиропов, эмульсий или суспензий, ректально, например в форме суппозитория, или парентерально, например в форме растворов для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций или инфузий, в частности водных растворов.

Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме от-

дельных элементов, например капсул, саше, пастилок или таблеток, каждая из которых содержит определенное количество соединения формулы I; в форме порошков или гранул; в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в форме эмульсии "масло в воде" или "вода в масле". Эти композиции можно, как уже указано, получать любым подходящим фармацевтическим способом, который включает стадию, на которой активный ингредиент и носитель (который может состоять из одного или нескольких дополнительных ингредиентов) приводят в контакт. Композиции обычно получают однородным и гомогенным смешиванием активного ингредиента с жидким и/или тонкодисперсным твердым носителем, после чего продукт формуют при необходимости. Таким образом, например, таблетку можно получать прессованием или формованием порошка или гранул из соединения, при необходимости с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки можно получать таблетированием соединения в свободнотекущей форме, такой как, например, порошок или гранулы, при необходимости смешанные с связующим, способствующим скольжению веществом, инертным разбавителем и/или одним (или несколькими) поверхностно-активным веществом(веществами)/диспергирующей добавкой(ами) в подходящей машине. Сформованные таблетки можно получать формованием соединения, которое находится в порошкообразной форме и было увлажнено инертным жидким разбавителем, в подходящей машине.

Фармацевтические композиции, которые подходят для перорального (сублингвального) введения, включают пастилки, которые содержат соединение формулы I с ароматизатором, обычно сахарозой и гуммиарабиком или трагакантом, и пастилки, которые содержат соединение в инертном основании, таком как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

Покрытые составы и покрытые составы с медленным высвобождением, в частности устойчивые к кислоте и желудочному соку составы, также находятся в области настоящего изобретения. Подходящие покрытия, устойчивые к действию желудочного сока, включают ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат и анионные полимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата.

Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, предпочтительно находятся в форме разовых суппозиториях. Их можно получать смешиванием соединения формулы I с одним или несколькими обычными твердыми носителями, например какао-маслом, и формованием полученной смеси.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат предпочтительно стерильные водные препараты соединения формулы I, которые предпочтительно изотоничны крови предполагаемого получателя. Эти препараты предпочтительно вводят внутривенно, хотя введение можно также осуществлять посредством подкожной, внутримышечной или чрезкожной инъекции. Эти препараты можно предпочтительно получать смешиванием соединения с водой и получения готового раствора, стерильного и изотоничного крови. Инъецируемые композиции по настоящему изобретению обычно содержат от 0,1 до 5 мас.% активного соединения.

Другие подходящие формы для введения представляют собой, например, подкожное или местное введение, например, в форме мазей, кремов, настоек, растворов для распыления, порошков или трансдермальных терапевтических систем, или введение путем вдыхания, например в форме назальных растворов для распыления или аэрозольных смесей, или таких форм, как микрокапсулы, импланты или стержни.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного использования на коже, предпочтительно находятся в форме мази, крема, лосьона, пасты, раствора для распыления, аэрозоля или масла. Применяемыми носителями могут быть вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты и комбинации двух или более этих веществ. Активный ингредиент обычно находится в концентрации от 0,1 до 15 мас.% состава, например, от 0,5 до 2%.

Трансдермальное введение также возможно. Фармацевтические композиции, подходящие для трансдермальных применений, могут быть в форме одного пластыря, который подходит для длительного близкого контакта с эпидермисом пациента. Такие пластыри соответственно содержат активный ингредиент в водном растворе, который забуферен при необходимости, растворен и/или диспергирован в связующем веществе или диспергирован в полимере. Подходящая концентрация активного ингредиента составляет от приблизительно 1 до 35%, предпочтительно от приблизительно 3 до 15%. Конкретным вариантом для активного ингредиента является высвобождение при помощи электропереноса или ионтофореза, как описано, например, в *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Соединения согласно настоящему изобретению можно дополнительно использовать в системах для местной доставки лекарственных средств, например, в стентах с покрытием для профилактики или уменьшения рестеноза в стенте или путем введения их местно посредством катетера. Подходящая форма введения зависит, помимо прочего, от заболевания, которое необходимо лечить, и его серьезности.

Дозирование соединений согласно настоящему изобретению для достижения желаемого терапевтического эффекта зависит от ряда факторов, например конкретного выбранного соединения, предполагаемого использования, режима введения и клинического состояния пациента. Суточная доза обычно находится в диапазоне от 0,3 до 100 мг (обычно от 3 до 50 мг) в сутки и на килограмм массы тела, например

3-10 мг/кг/сутки. Внутривенная доза может находиться, например, в диапазоне от 0,3 мг до 1,0 мг/кг, которую можно подходящим образом вводить в форме инфузии от 10 до 100 нг на килограмм в минуту. Подходящие растворы инфузий для этих целей могут содержать, например, от 0,1 нг до 100 мг, обычно от 1 нг до 100 мг, на миллилитр. Разовые дозы могут содержать, например, от 1 мг до 10 г активного ингредиента. Таким образом, ампулы для инъекций могут содержать, например, от 1 до 100 мг, а перорально вводимые разовые дозы составов, например, таблетки или капсулы, могут содержать, например, от 1,0 до 1000 мг, обычно от 10 до 600 мг. Для предупреждения и/или лечения вышеуказанных состояний соединения формулы I сами по себе можно использовать в качестве соединения, но обычно они предпочтительно находятся в совместимом носителе в форме фармацевтической композиции. Носитель должен, конечно, быть приемлемым в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не вреден для здоровья пациента. Носитель может быть твердым или жидким или обоими вариантами и предпочтительно составлен с соединением в форме разовой дозы, например, в форме таблетки, которая может содержать от 0,05 до 95 мас.% активного ингредиента. Другие фармацевтически активные вещества могут также присутствовать, в том числе другие соединения формулы I. Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получать одним из известных фармацевтических способов, которые главным образом состоят в смешивании ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными средствами.

Сокращения.

Сокращения в данном документе имеют их обычные значения, если иное не определено в данном документе. Типичный список используемых сокращений можно найти ниже.

Сокращение	Значение
Ac	ацетил
а.е.м.	атомная единица массы
атм.	атмосфера (единица давления, 101325 Па)
BSA	альбумин бычьей сыворотки
cAMP	циклический аденозинмонофосфат
кат.	катализатор/катализированный
CDI	карбонилдиимидазол

dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMEM	модифицированная по способу Дульбекко среда Игла
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	дифенилфосфиноферроцен
EA	этилацетат
EC ₅₀	концентрация, вызывающая 50% максимальной реакции
EDCI	этилдиметиламинопропилкарбодиимид
ESI	ионизация электрораспылением
FA	муравьиная кислота
FCS	фетальная телячья сыворотка
GPR119	сопряженный с G-белком рецептор 119
ч.	час (ы)
Hal	галоген (атом)
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия
HBSS	буферный солевой раствор Хэнка
HEK 293	первичная почка человека 293
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинилэтансульфоновая кислота
HOBT	1-гидрокси-бензотриазол
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
HTRF	гомогенная флуоресценция с временным разрешением
IBMX	1-метил-3-(2-метилпропил)-7H-пурин-2,6-дион
LCMS	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией
LG	уходящая группа
MeCN	метилцианид (ацетонитрил)
мин.	минута (ы)
MS	масс-спектроскопия
MTBE	трет-бутилметилэфир
NMP	N-метилпирролидин-2-он
ЯМР	ядерный магнитный резонанс (спектр)
PBS	фосфатный буферный солевой раствор
PE	петролейный эфир
PMBCl	пара-метоксибензилхлорид
R _t	время удерживания
RT	комнатная температура
SGC	хроматография на силикагеле
SiO ₂	силикагель (для хроматографии)
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TM	переходный металл
TMS	тетраметилсилан
TMSCHN ₂	триметилсилилдiazометан
Ts	пара-толилсульфонил
УФ	ультрафиолет (спектр)

Способы синтеза.

Переменные в формулах на схемах представляют фрагменты, определенные выше, если не дано другое значение.

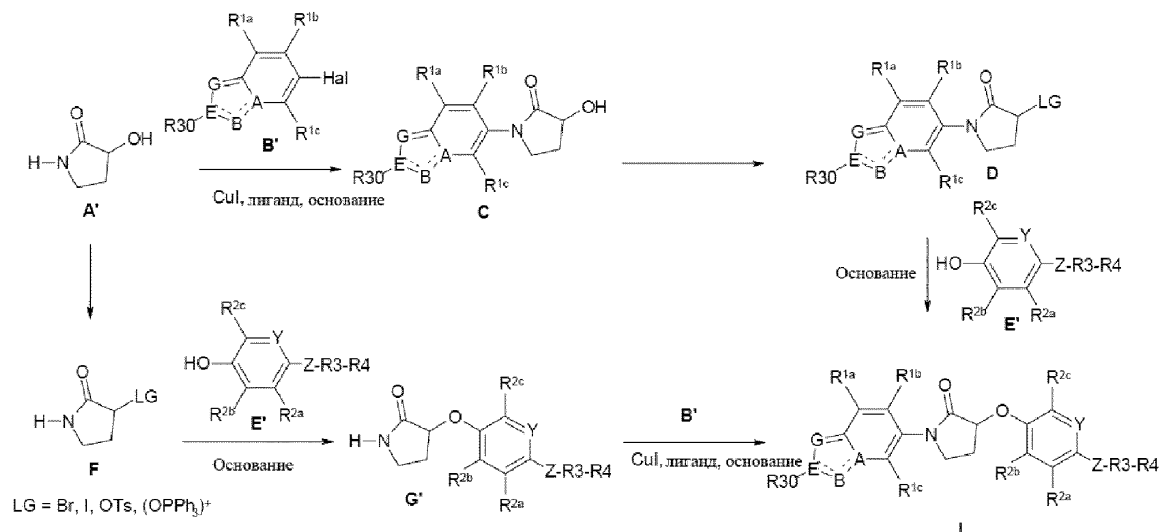
Подробные описания стандартных процедур, на которые делается ссылка в данном разделе, можно найти в разделе примеров.

Соединения по настоящему изобретению с формулой I можно получать путем объединения известных процедур синтеза. В первом способе 3-гидрокси-пирролидин-2-он (A') (коммерчески доступный как рацемическая смесь и в обеих энантиомерных формах) сочетают с арилгалогенидами B' (обычно Hal представляет собой Br или I) с получением промежуточных соединений C. Пример для подходящих условий сочетания (CuI, N,N'-диметилэтан-1,2-диамин, карбонат цезия) можно найти в стандартной процедуре 1. Преобразования гидроксигруппы в C в подходящую уходящую группу (LG представляет собой, например, Br, I, OTs или OPPh₃⁺) можно осуществлять с различными хорошо известными реагентами (например, PPh₃/I₂, PPh₃/CBr₄, PPh₃/DIAD или TsCl/NEt₃), получая промежуточные соединения D, которые можно выделять или которые могут реагировать без выделения с гидроксикарбильными структурными элементами типа E', используя соответствующее основание (например, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ или NaNH).

Например, условия в стандартной процедуре 3 можно применять для сочетания промежуточных соединений С и Е с получением соединений I.

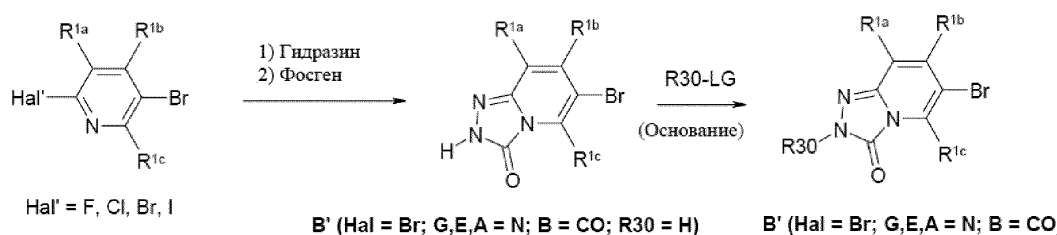
Второй способ синтеза соединений I начинается с пирролидин-2-она, замещенного уходящей группой (LG) в 3-положении (структуры F), который можно получать реакцией A' с реагентами, указанными выше. Другие процедуры получения структур F известны (например, промотированная основанием циклизация 2,4-дибромбутирамида). Промежуточные соединения F можно выделять или получать *in situ* для реакции с гидроксиарилами E' (обычно в присутствии основания, как описано выше) с получением промежуточных соединений G'. На конечной стадии, например, при катализируемом медью сочетании с арилгалогенидами B', получают желаемые соединения I (схема 1).

Схема 1



Арилгалогениды B' являются или коммерчески доступными, или получаемыми известными процедурами синтеза. Например, 6-бром-2H-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-3-оны (промежуточные соединения B', в которых Hal=Br; G, E, A=N; B=CO) можно получать реакцией циклизации в конечном итоге замещенных (5-бромпиридин-2-ил)гидразинов, полученных, например, из 5-бром-2-галогенпиридинов и гидразина, с фосгеном или эквивалентами фосгена, такими как CDI. Алкилирование, например, с R30-LG, дает доступ к дополнительным промежуточным соединениям B' (Hal=Br; G, E, A=N; B=CO), как показано на схеме 2.

Схема 2

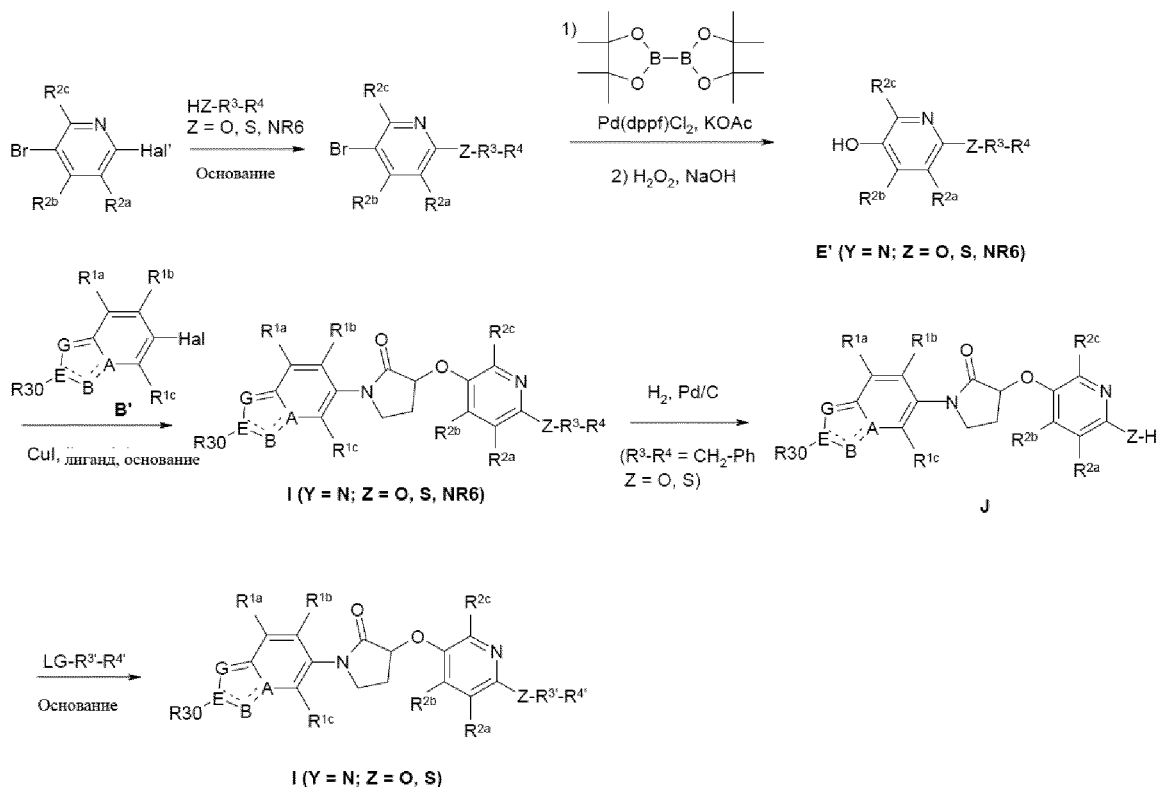


Некоторые соединения I (Y=N; Z=O, S, NR6) можно получать сочетанием арилгалогенидов B' с гидроксипиридинами E' (Y=N; Z=O, S, NR6). Указанные гидроксипиридины E' можно получать заменой галогенида (F, Cl, Br или I) во 2-положении 5-бром-2-галогенпиридинов, которые замещены R^{2a}, R^{2b} и R^{2c}, используя нуклеофилы типа HZ-R³-R⁴ (Z=O, S, NR6), с последующим превращением 5-бромзаместителя в гидроксигруппу (например, окислением боронатной группы, вводимой при катализируемом палладием сочетании с биспинаколатодибормом). См. стандартную процедуру 6 для типичных условий для реакции нуклеофильного замещения, стандартную процедуру 5 - для примера условий боронатного окисления, стандартную процедуру 4 - для примера условий для внедрения боронатной группы и схему 3 для иллюстрации всего способа.

Бензильную группу (R³-R⁴=CH₂-Ph) в соединениях I (Y=N, Z=O, S) можно отщеплять, например, гидрогенолизом с получением промежуточных соединений J, которые могут быть алкилированы LG-R³ⁱ-R⁴ⁱ, R³ⁱ и R⁴ⁱ, определенной как R³ и R⁴, соответственно, с получением соединений I (Y=N; Z=O, S).

Например, структура J может представлять собой 2-гидроксипиридин (Z=O), который может быть алкилирован при условиях Мицунобу (PPh₃/DIAD; см., например, стандартную процедуру 3), начиная со спиртов HO-R³ⁱ-R⁴ⁱ. Трифенилфосфин можно вводить в реакцию в качестве полимера. DIAD можно заменять другими азодикарбоксилатами (например, DEAD).

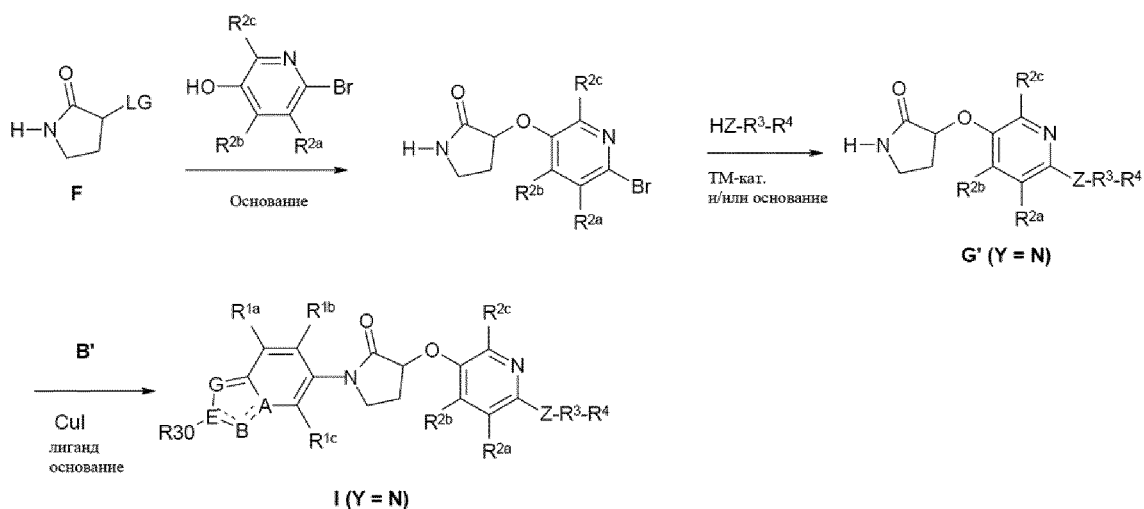
Схема 3



Некоторые другие соединения по настоящему изобретению можно получать реакцией гидроксипирролидинонов С с 6-бромпиридин-3-олами при условиях Мицунобу и последующим катализируемым переходным металлом замещением атома Br на Z-R³-R⁴.

Изменения порядка стадий в последовательности синтеза обеспечивает дополнительные способы получения соединений I. Например, промежуточные соединения F могут реагировать с 6-бромпиридин-3-олами, а затем бром-заместитель можно заменять Z-R³-R⁴ с получением промежуточных соединений G' (Y=N). На последней стадии сочетание с арилгалогенидами B' снова дает соединения I (Y=N), как показано на схеме 4.

Схема 4



Другие соединения формулы I (например, с R³⁰=CH₂COOH) можно получать отщеплением сложнотэфирной функциональной группы в структурах I (R³⁰=CH₂COO (C₁-C₆)алкил). Еще одни соединения I (R³⁰=CH₂CONR¹⁴R¹⁵) получают реакцией указанных кислот с аминами структуры HNR¹⁴R¹⁵, используя, например, EDCI в качестве связующего реагента (см. стандартную процедуру 7 для иллюстративных условий).

Аналитические способы.

Примеры описывались стандартными аналитическими способами. Они включают по меньшей мере два способа (например, выбранные из HPLC, MS, ¹H-ЯМР). В частности, данные MS и HPLC получали путем объединения аналитических HPLC/MS (LCMS). Например, использовали следующие способы

LCMS.

Способ А.

Колонка: Waters UPLC BEH C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм, подвижная фаза: (H₂O+0,05% FA): (MeCN+0,035% FA) 98:2 (0 мин) до 5:95 (2 мин) до 5:95 (2,6 мин) до 95:5 (2,7 мин) до 95:5 (3 мин); расход: 0,9 мл/мин; температура: 55°C; способ ионизации: ES⁺; длина волны УФ-излучения: 220 нм.

Способ В.

Колонка: Waters UPLC BEH C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм, подвижная фаза: (H₂O+0,05% FA): (MeCN+0,035% FA) 95:5 (0 мин) до 5:95 (2 мин) до 5:95 (2,6 мин) до 95:5 (2,7 мин) до 95:5 (3 мин); расход: 0,9 мл/мин; температура: 55°C; способ ионизации: ES⁺; длина волны УФ-излучения: 220 нм.

Способ С.

Колонка: Waters XBridge C18 4,6×50 мм, 2,5 мкм, подвижная фаза: (H₂O+0,1% FA): (MeCN+0,1% FA) 97:3 (0 мин) до 40:60 (3,5 мин) до 2:98 (4 мин) до 2:98 (5 мин) до 97:3 (5,2 мин) до 97:3 (6,5 мин); расход: 0,9 мл/мин; температура: 55°C; способ ионизации: ES⁺; длина волны УФ-излучения: 220 нм.

В общем, данные HPLC представлены временем удержания (R_t; в мин); данные MS приведены как наблюдаемое массовое число (масса/заряд) иона [M+H]⁺ (если есть), а данные ¹H-ЯМР представлены перечнем химических сдвигов δ (в ppm относительно TMS) наблюдаемых сигналов (число атомов водорода определяли при помощи площади под соответствующим сигналом; сложность сигнала характеризовали следующим образом: s=синглет, d=дуплет, dd=дуплет дуплетов, t=триплет, dt=дублет триплетов, q=квартет, m=мультиплет, br=широкий, константы сочетания J даны в Герцах (Гц)). Для ЯМР-спектроскопии использовали дейтерированные растворители.

Примеры

Следующие примеры представляют собой конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Они частично иллюстрируют объем настоящего изобретения, не ограничивая его.

Сокращения и химические символы имеют свое обычное и общепринятое значение, если иное не указано.

Примеры получали, выделяли и анализировали путем данных процедур и способов. В качестве альтернативы, их можно получать обычными способами синтеза, подробно описанными выше. Дополнительные изменения процедур синтеза могут предлагаться специалистами в данной области.

Когда соединения примера, содержащие основную группу, были очищены подготовительной HPLC на обратнофазовом материале колонки и, как общепринято, растворителем была градиентная смесь воды и ацетонитрила, содержащая трифторуксусную кислоту (TFA), они были частично получены в форме их дополнительной соли с TFA, в зависимости от таких деталей обработки, как условия испарения и лиофилизации. В названиях соединений примеров и их структурных формул содержание TFA не определено.

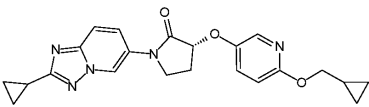
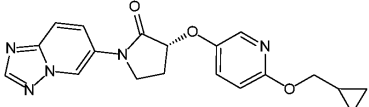
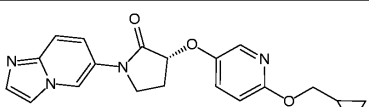
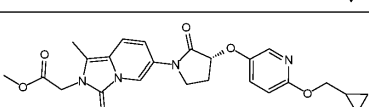
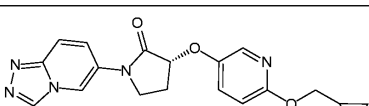
Получение примеров 1.

Пример 1-01 (стандартная процедура 1).

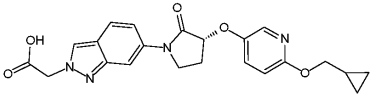
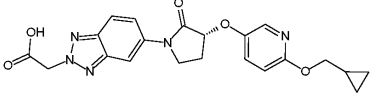
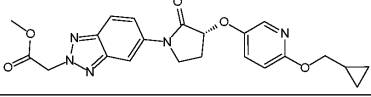
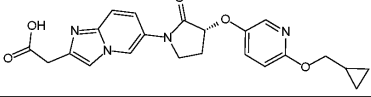
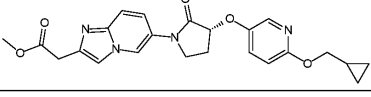
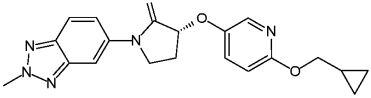
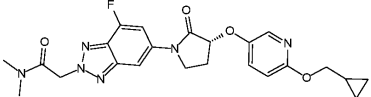
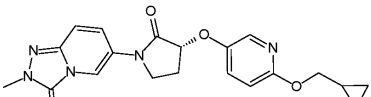
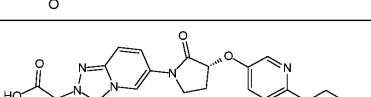
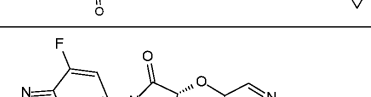
В смесь 6-бром-2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (77 мг), (R)-3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-2-она (80 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) добавляли N,N'-диметилэтан-1,2-диамин (243 мкл) и карбонат цезия (262 мг). Смесь продували в течение 5 мин потоком аргона и добавляли CuI (4,3 мг). Смесь нагревали при 80°C в течение 30 ч. После охлаждения до к.т. нерастворимый материал удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением примера 1-01.

Следуя в общем стандартной процедуре 1, примеры 1 в табл. 1 получали при помощи соответствующих арилбромидов и замещенных в 3-положении пирролидинонов.

Таблица 1

Пример	Структура	LCMS Способ	R _t [мин.]	ESI ⁺ масса/заряд [а.е.м.]
1-01		A	1,78	406,4
1-02		A	1,51	366,1
1-03		A	1,22	365,1
1-04		A	1,67	467,3
1-05		A	1,42	366,1

1-06		A	1,60	424,4
1-07		A	1,73	438,3
1-08		A	1,74	424,3
1-09		A	1,52	467,5
1-10		A	1,64	440,1
1-11		A	1,59	507,2
1-12		B	1,72	478,2
1-13		B	1,78	496,1
1-14		B	1,49	382,1
1-15		A	1,69	437,2

1-16		A	1,59	423,2
1-17		A	1,56	424,2
1-18		A	1,72	438,3
1-19		C	2,86	423,2
1-20		A	1,33	437,3
1-21		A	1,70	380,3
1-22		A	1,68	469,2
1-23		A	1,50	396,2
1-24		A	1,45	440,2
1-25		A	1,52	400,2

1-26		A	1,56	454,2
1-27		A	1,67	414,2
1-28		A	1,64	472,1
1-29		A	1,53	458,1
1-30		B	1,56	495,1
1-31		B	1,57	514,1
1-32		B	1,46	471,1
1-33		B	1,57	502,1
1-34		B	1,61	478,3

Иногда карбоновые кислоты (например, примеры 1-06, 1-16, 1-17, 1-19, 1-24 и 1-29 соответственно) получали в качестве дополнительных продуктов из реакционной смеси вследствие (частичного) гидролиза сложных эфиров (например, в реакции метил-2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)ацетата, метил-6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксилата, метил-2-(6-бром-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3Н)-ил)ацетата, метил-2-(6-бром-2Н-индазол-2-ил)ацетата, метил-2-(5-бром-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)ацетата, этил-2-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетата, метил-2-(6-бром-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3Н)-ил)ацетата и метил-2-(6-бром-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3Н)-ил)ацетата, соответственно, с (R)-3-[6-(2-циклопропилметокси)пиридин-3-илокси]пирролидин-2-оном согласно стандартной процедуре 1). Полученные карбоновые кислоты можно превращать в сложные метиловые эфиры (например, примеры 1-07, 1-08, 1-15, 1-18, 1-20, 1-26 и 1-28 соответственно) путем растворения соответствующей кислоты в DCM (5 мл/ммоль) и метаноле (0,5 мл/ммоль) и добавления TMSCHN₂ (1,5 экв.). После того как выделение газа прекратилось, реакционную смесь выпаривают с получением желаемого сложного метилового эфира (стандартная процедура 2).

Получение 3-замещенных пирролидин-2-онов.

(R)-3-[6-(4-фторфенокси)пиридин-3-илокси]пирролидин-2-он (стандартная процедура 3).

В смесь THF (200 мл) и DCM (100 мл) в атмосфере аргона добавляли трифенилфосфин (полимер, 1,8 ммоль/г, 20 г). Добавляли DIAD (8,87 г). Через 5 мин добавляли (S)-3-гидрокси-пирролидин-2-он (3,1 г) и 6-(4-фторфенокси)пиридин-3-ол (6,0 г). Через 30 мин смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (SiO₂; DCM/MeOH 15:1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=289 [M+H]⁺.

6-(4-Фторфенокси)пиридин-3-ол.

Смесь 6-бромпиридин-3-ола (8,0 г), 4-фторфенола (15,5 г) и карбоната цезия (30 г) нагревали до 170°C в течение 6 ч. После того как смесь достигала комнатной температуры, ее распределяли между водой и MTBE. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (SiO_2 ; EA/гептан 1:1,5) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=206 [M+H]⁺.

(R)-3-[6-(2-Циклопропилметокси)-пиридин-3-илокси]-пирролидин-2-он.

В смесь (S)-3-гидроксипирролидин-2-она (3,00 г), 6-(2-циклопропилметокси)пиридин-3-ола (4,90 г), трифенилфосфина (полимер, 8,56 г), DCM (30 мл) и THF (50 мл) добавляли DIAD (6,60 г), сохраняя температуру реакции ниже 30°C. Через 12 ч смесь фильтровали, а фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью SGC (элюент: EA/MeOH 9:1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=249 [M+H]⁺.

6-Циклопропилметоксипиридин-3-ол (стандартная процедура 4).

Смесь 5-бром-2-циклопропилметоксипиридина (8,00 г), бис(пинаколато)дибора (8,91 г) и 1,4-диоксана (53 мл) продували аргоном. Ацетат калия (3,44 г) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,57 г) добавляли и смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч микроволновым излучением. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли с помощью EA, промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью SGC (элюент: EA/гептан 1:6) с получением неочищенного бороната. MS ESI⁺: масса/заряд=276 [M+H]⁺.

Стандартная процедура 5.

Вышеуказанный боронат растворили в THF (60 мл). Водный NaOH (5M) добавляли при 0°C. Пероксид водорода (30% в воде, 30 мл) медленно добавляли. Смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Смесь экстрагировали с помощью MTBE. Водную фазу доводили до pH 3-4 путем добавления разбавленной HCl и экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=166 [M+H]⁺.

5-Бром-2-циклопропилметоксипиридин (стандартная процедура 6).

В смесь 2-циклопропилметанола (6,15 г) и DMF (12 мл) добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 1,5 г) при 0°C. После перемешивания в течение 4 ч при к.т. смесь разбавляли с помощью DMF (5 мл) и 5-бром-2-фторпиридин (6,00 г) медленно добавляли, поддерживая температуру реакции ниже 30°C. Через 30 мин при к.т. смесь нагревали до 130°C в течение 1 ч микроволновым излучением. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EA и промывали водой (3×). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью SGC с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=228 [M+H]⁺.

(R)-3-(4-(2-Циклопропилацетил)фенокси)пирролидин-2-он.

Раствор 2-циклопропил-1-(4-гидроксифенил)этанона (1,1 г), (S)-3-гидроксипирролидин-2-она (947 мг), PPh_3 (2,78 г) и DIAD (2,15 г) в THF (5 мл) перемешивали при 4°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA (200 мл) и промывали водой (100 мл×2) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с DCM/MeOH=50:1, с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=260 [M+H]⁺.

2-Циклопропил-1-(4-гидроксифенил)этанон.

В раствор 1-(4-(трет-бутилдиметилсилокси)фенил)-2-циклопропилэтанона (3,8 г) в THF (50 мл) добавляли раствор TBAF (6,65 г) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 мин при к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EA (100 мл), промывали с помощью HCl (0,5н., 20 мл), рассола (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с DCM/MeOH=200:1, с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=177 [M+H]⁺.

1-(4-(Трет-бутилдиметилсилокси)фенил)-2-циклопропилэтанон.

В раствор (4-бромфенокси)(трет-бутил)диметилсилана (3,15 г) в THF (20 мл) добавляли раствор $t\text{-BuLi}$ (6,8 мл, 10,9 ммоль) по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C, а затем медленно добавляли раствор 2-циклопропил-N-метокси-N-метилацетамида (1,3 г) в сухом THF (5 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=291 [M+H]⁺.

(4-Бромфенокси)(трет-бутил)диметилсилан.

В раствор 4-бромфенола (5 г) в DMF (25 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (5 г) и имидазол (5 г) порциями при к.т. Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем выливали в воду (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью Et_2O (80 мл×3). Органическую фазу промывали водой (30 мл×4), HCl (1н., 30 мл), насыщенным NaHCO_3 (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титульного соединения.

2-Циклопропил-N-метокси-N-метилацетамид.

В перемешанный раствор 2-циклопропилуксусной кислоты (1 г) в DCM (30 мл) добавляли CDI (1,86 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем добавляли гидрохлорид O,N-диметилгидроксиламина (1,07 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при к.т. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали DCM (30 мл×3). Органическую фазу промывали водой (50 мл), HCl (1н., 30 мл), насыщенным NaHCO₃ (30 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титульного соединения.

(R)-3-[6-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-3-илокси)пирролидин-2-он.

Следуя стандартной процедуре 3, в ходе реакции 6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ола с (S)-3-гидроксипирролидин-2-оном получали титульное соединение. MS ESI⁺: масса/заряд=277 [M+H]⁺.

6-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-3-ол.

Следуя стандартным процедурам 4 и 5 в ходе преобразования 5-бром-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридина до бороната и окисления получали титульное соединение. MS ESI⁺: масса/заряд=194 [M+H]⁺.

5-Бром-2-(2,2,2-трифторэтоксипиридин.

Следуя стандартной процедуре 6, реакция 5-бром-2-фторпиридина с 2,2,2-трифторэтанолом давала титульное соединение. MS ESI⁺: масса/заряд=256 [M+H]⁺.

Получение арилбромидов.

6-Бром-2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Смесь 5-бром-1,2-диаминопиридиния 2,4,6-триметилбензолсульфоната (3,0 г) и циклопропилкарбонилхлорида (1,6 г) в пиридине (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения растворитель выпаривали и оранжевый остаток растворяли в воде (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и выпаривания растворителя полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, PE: EA=5: 1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=238 [M+H]⁺.

5-Бром-1,2-диаминопиридиния 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Раствор O-мезитилсульфонилгидроксиламина (6,33 г) в CHCl₃ (200 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли 5-бромпиридин-2-иламин (9,0 г) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции осадок выделяли фильтрованием и сушили под вакуумом.

Метил-2-(6-бром-1-метил-3-оксоимидазо[1,5-а]пиридин-2(3H)-ил)ацетат.

В раствор метил-2-(1-(5-бромпиридин-2-ил)этиламино)ацетата (2,9 г) и N,N-диэтилбензоламина (5,86 г) в толуоле (50 мл) добавляли трифосген (4,72 г) порционно при 0°C. Суспензию нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч, а затем смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали EA (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с DCM/MeOH=99:1, с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=299 [M+H]⁺.

Метил-2-(1-(5-бромпиридин-2-ил)этиламино)ацетат.

В раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанамин (3 г) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,1 г) и метил-2-бромацетат (2,3 г) при к.т. и суспензию перемешивали в течение 3 ч, а затем смесь выливали в воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи EA (40 мл×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с DCM/MeOH=99:1, с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=273 [M+H]⁺.

1-(5-Бромпиридин-2-ил)этанамин.

В перемешанный раствор 5-бромпиридиннитрила (10 г) в сухом THF (150 мл) добавляли метилмагния бромид (20 мл, 3M в THF) при -20°C. После добавления смеси дали нагреться до к.т. при перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь затем обрабатывали с помощью MeOH (200 мл) и NaBH₄ (4 г). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч и затем выливали в раствор NaOH в воде (200 мл, 1M). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а водную фазу экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с DCM/MeOH=99:1, с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=201 [M+H]⁺.

Метил-2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)ацетат.

Смесь 5-бром-1,2-диаминопиридиния 2,4,6-триметилбензолсульфоната (2,8 г) и сложного метилового эфира хлоркарбонилуксусной кислоты (2,2 г) в пиридине (25 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения удаляли летучие вещества. Оранжевый остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и выпаривания растворителя полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, PE/EA=5:1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=270 [M+H]⁺.

Метил-6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксилат.

В раствор 5-бром-1,2-диаминопиридина 2,4,6-триметилбензолсульфоната (3,0 г) в пиридине (30 мл) добавляли сложный метиловый эфир хлороксоуксусной кислоты (1,9 г). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения летучие вещества удаляли под вакуумом и оранжевый остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические экстракты промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и выпаривания растворителя полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, PE/EA=4:1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=256 [M+H]⁺.

2-(6-Бром-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил)-N,N-диметилацетамид.

В смесь 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (1,0 г), карбоната цезия (3,0 г) и DMF (10 мл) добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (776 мг). Через 12 ч реакционную смесь разделяли между водой и EA. Водную фазу экстрагировали при помощи EA. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток суспендировали в метаноле (2 мл) и ацетоне (10 мл). Полученный осадок выделяли фильтрованием с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=299 [M+H]⁺.

Метил-2-(6-бром-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)ил)ацетат.

В раствор 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (5,5 г), в DMF (100 мл) добавляли K₂CO₃ (7,1 г) при к. т. Суспензию перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли метил-2-бромацетат (5,9 г). Смесь перемешивают в течение 20 мин при к.т. Реакционную смесь разделяли между водой (500 мл) и EA (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (30 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток промывали н-гексаном. Остаток сушили под высоким вакуумом с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=286 [M+H]⁺.

6-Бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

В раствор 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (3 г), в DMF (50 мл) добавляли K₂CO₃ (3,87 г) при к. т. Суспензию перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли йодметан (3,98 г). Смесь перемешивали в течение 20 ч при к.т. Реакционную смесь разделяли между водой (300 мл) и EA (100 мл×3). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=228 [M+H]⁺.

6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

Суспензию 5-бром-2-гидразинилпиридина (6,0 г) и 1,1'-карбонилдидиимдазола (5,69 г) в ацетонитриле (75 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрованием и промывали ацетонитрилом (25 мл) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=214 [M+H]⁺.

5-Бром-2-гидразинилпиридин.

Моногидрат гидразина (10 мл) добавляли в раствор 2,5-дибромпиридина (10 г) в пиридине (100 мл) при к.т. и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. летучие соединения выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли гидроксид натрия (100 мл, 0,5 н) и DCM (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (100 мл×4). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=188 [M+H]⁺.

2-(6-Бром-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил)-N,N-диметилацетамид.

В смесь 6-бром-8-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (1,0 г) и DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (207 мг, 50% в минеральном масле). Через 20 мин добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (716 мг). Смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь выливали в хлорид аммония (10% водный) и экстрагировали с помощью EA (3×). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток суспендировали в MTBE и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=317 [M+H]⁺.

Метил-2-(6-бром-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил)ацетат.

В суспензию 6-бром-8-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (6,90 г), в DMF (70 мл) добавляли метил-2-хлорацетат (6,48 г) и K₂CO₃ (8,24 г). После добавления полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл×3) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с EA/DCM/PE (1:12:6), с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=304 [M+H]⁺.

6-Бром-8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

В суспензию 6-бром-8-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она (3,0 г), в DMF (50 мл) добавляли MeI (1,62 г) и K₂CO₃ (3,60 г). После добавления полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл×3) и соевым раствором (50 мл), сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с EA/DCM/PE (1:12:6), с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=246 [M+H]⁺.

6-Бром-8-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он.

В суспензию 5-бром-3-фтор-2-гидразинилпиридина (53,25 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли CDI (10,36 г). После добавления полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл), разрушали ультразвуком и фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом и перекристаллизовывали с DCM и MeOH с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=232 [M+H]⁺.

5-Бром-3-фтор-2-гидразинилпиридин.

В раствор 5-бром-2,3-дифторпиридина (12,0 г) в EtOH (100 мл) добавляли гидрат гидразина (85%, 30 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл), разрушали ультразвуком и фильтровали. Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=206 [M+H]⁺.

Метил-2-(6-бром-2H-индазол-2-ил)ацетат.

В смесь 6-бром-1H-индазола (2,5 г) и DMF (20 мл) добавляли NaN (716 мг, 50% в минеральном масле). Через 10 мин добавляли метилбромацетат (2,16 г) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с EA/гептаном (2:1), с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=269 [M+H]⁺.

Метил-2-(5-бром-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)ацетат.

В смесь 2-(5-бром-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)уксусной кислоты (1,92 г) и метанола (90 мл) добавляли TMSCHN₂ (6,5 мл, 2M в гексане). Выпаривание смеси дало остаток, который разделяли SGC (EA/гептан=1:2-1: 1) с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=270 [M+H]⁺.

2-(5-Бром-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)уксусная кислота.

Смесь NaOH (747 мг) и EtOH (20 мл) нагревали до тех пор, пока весь NaOH не растворялся. При к.т. 5-бром-1H-бензотриазол (2,65 г) добавляли и смесь нагревали с обратным холодильником.

Хлорацетат натрия (2,22 г) добавляли порциями. Через 12 ч нагревания с обратным холодильником смеси позволяли остыть до к.т. и осадок собирали фильтрованием. Неочищенный материал растворяли в воде (50 мл) и pH доводили до 3 путем добавления конц. HCl. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой с получением титульного соединения (смеси региоизомеров). MS ESI⁺: масса/заряд=256 [M+H]⁺.

2-(6-Бром-4-фтор-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид.

В смесь 5-бром-7-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазола (1,98 г), карбоната цезия (5,97 г) и DMF (30 мл) добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (1,60 г). Через 2 дня смесь фильтровали и летучие соединения выпаривали. Остаток отделяли препаративной HPLC с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=301 [M+H]⁺.

5-Бром-7-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол.

В смесь 5-бром-3-фторбензол-1,2-диамина (650 мг), уксусной кислоты (4,5 мл) и воды (1,5 мл) добавляли при 0°C HCl (0,2 мл, 35%) и NaNO₂ (280 мг в 1,5 мл воды). Через 30 мин смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=216 [M+H]⁺.

Этил-2-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетат.

Смеси нейтрального оксида алюминия (14,7 г), этил-4-бромацетата (3,02 г) и 2-амино-4-бромпиридина (2,5 г) позволяли отстояться в течение ночи. Добавляли DCM (25 мл) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Нерастворимый материал удаляли фильтрованием через короткую насадку с силикагелем, элюируя DCM/MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением титульного соединения. MS ESI⁺: масса/заряд=283 [M+H]⁺.

Получение примеров 2.

Пример 2-01 (стандартная процедура 7).

В смесь (R)-2-(6-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)окси)-2-оксопирролидин-1-ил)-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил)уксусной кислоты (100 мг), DIPEA (85 мг) и DMF (2 мл) добавляли EDCI (46 мг) и HOBT (32 мг). Через 30 мин добавляли диметиламин (120 мкл, 2M в THF) и смесь перемешивали в течение 12 ч. Выпаривание реакционной смеси обеспечивало остаток, который очищали препаративной HPLC с получением примера 2-01.

Следуя в общем данной процедуре, примеры 2 в табл. 2 получали путем сочетания подходящей кислоты с соответствующим амином.

Таблица 2

Пример	Структура	LCMS Способ	R _t [мин.]	ESI ⁺ масса/заряд [а.е.м.]
2-01		A	1,68	485,4
2-02		A	1,76	497,4
2-03		A	1,63	451,3
2-04		A	1,53	467,3
2-05		A	1,55	423,3

Пригодность в фармакологии.

Биологическую активность соединений настоящего изобретения можно показать известными анализами *in vitro*. Примеры включают *in vitro* клеточный анализ для рекомбинантного и нерекомбинантного GPR119, как описано далее.

Функциональные клеточные анализы, измеряющие высвобождение cAMP, опосредованное GPR119.

Соединения по настоящему изобретению, которые являются агонистами GPR119, характеризовались функциональными анализами, измеряющими ответ cAMP клеточных линий HEK-293, устойчиво экспрессирующих рекомбинантный GPR119 у человека, мыши или крысы, или путем использования клеточной линии HIT-T15 хомяка, экспрессирующей GPR119 эндогенно. Содержание cAMP определяли при помощи набора на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) от Cisbio Corp. (номер по каталогу 62AM4PEC). Для получения клетки делили на колбы с культурой T175 и растили около зоны слияния в среде (DMEM/10% FCS для клеток HEK-293 и среда F-12K/10% лошадиной сыворотки/2,5% FCS для клеток HIT-T15 соответственно). Среду затем удаляли и клетки промывали PBS, не содержащим ионы кальция и магния с последующей обработкой протеиназы аккутазой (Sigma-Aldrich, номер по каталогу A6964). Оторвавшиеся клетки промывали и повторно суспендировали в буфере для анализа (1×HBSS; 20 mM HEPES, 0,1% BSA, 2 mM IBMX) и определяли плотность клеток. Затем их разбавляли до 400000 клеток/мл и 25 мкл аликвоту вливали в лунки 96-луночных планшетов. Для измерения 25 мкл тестового соединения в буфере для анализа добавляли и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. После добавления реагентов HTRF, разбавленных в буфере для лизиса, планшеты инкубировали в течение 1 ч, с последующим измерением отношения флуоресценции при 665 относительно 620 нм. Активность агонистов определяли путем определения концентраций, которые вызывали 50% максимального ответа/активации (EC_{50}). См. табл. 3 для типичных данных, полученных при использовании клеточной линии, экспрессирующей GPR119 человека.

Соединения по изобретению показывают значения EC_{50} обычно в диапазоне от приблизительно 0,001 до 100 мкМ, предпочтительно от приблизительно 0,001 до 10 мкМ, более предпочтительно от приблизительно 0,001 до 1 мкМ и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,001 до 0,3 мкМ.

Таблица 3

Пример	EC50 [мкМ]	Пример	EC50 [мкМ]	Пример	EC50 [мкМ]
1-01	11 300	1-14	0 701	1-27	1 870

1-02	0,851	1-15	0,924	1-28	0,070
1-03	7,620	1-16	12,000	1-30	0,203
1-04	0,155	1-17	2,110	1-31	0,365
1-05	7,990	1-18	0,034	1-32	0,196
1-06	17,300	1-19	>100	1-33	0,113
1-07	1,580	1-20	9,920	1-34	0,103
1-08	5,540	1-21	2,050	2-01	0,126
1-09	0,191	1-22	0,182	2-02	0,123
1-10	0,658	1-23	4,200	2-03	0,127
1-11	0,206	1-24	6,170	2-04	0,343
1-12	0,269	1-25	0,249	2-05	0,196
1-13	0,179	1-26	0,113	пустой	пустой
1-12	0,269	1-24	6,170	пустой	пустой

На основании показанной способности соединений по настоящему изобретению активировать GPR119 предполагается, что указанные соединения пригодны для лечения заболеваний и/или предупреждения состояний, которые модулируются GPR119.

В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны для лечения связанных с GPR119 заболеваний и/или профилактики опосредованных GPR119 состояний у людей.

Соединения по настоящему изобретению являются особенно подходящими для лечения и/или предупреждения.

1a) нарушений метаболизма жирных кислот и нарушений поглощения глюкозы,

1b) нарушений, при которых происходит резистентность к инсулину,

2) сахарного диабета, в частности сахарного диабета 2 типа, в том числе для предупреждения осложнений, связанных с ним.

Конкретными аспектами в данном контексте являются:

a) лечение гипергликемии,

b) улучшение резистентности к инсулину,

c) улучшение толерантности к глюкозе,

d) защита панкреатических бета-клеток,

e) улучшение работы бета-клеток,

f) предупреждение микро- и макрососудистых нарушений, таких как:

a. ретинопатия,

b. атеросклероз,

c. нефропатия и микроальбуминурия,

d. невропатия,

g) хроническое воспаление низкой интенсивности,

3) различных других состояний, которые могут быть связаны с метаболическим синдромом или синдромом X, таких как:

a) увеличенный размер брюшной полости,

b) ожирение,

c) нарушения функций печени,

a. жировая инфильтрация печени,

b. стеатоз,

c. стеатогепатит,

d. цирроз,

d) дислипидемия (например, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия и/или низкий уровень HDL),

e) резистентность к инсулину,

f) гиперкоагуляция,

g) гиперурикемия,

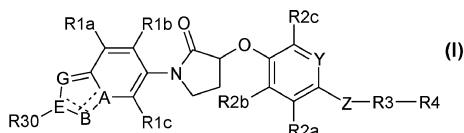
h) тромбоз, гиперкоагулированные и предтромбозные состояния (артериальные и венозные),

i) высокое кровяное давление,

- j) эндотелиальная дисфункция,
 к) ишемическая болезнь сердца, например, (без ограничения) после инфаркта миокарда, заболеваний, связанных с повышенным кровяным давлением, или кардиомиопатии,
 4) сердечно-сосудистых заболеваний, например (без ограничения) инфаркт миокарда и инсульт,
 5) связанные с костями заболевания и нарушения, характеризующиеся сниженной массой костей, такие как:
 а) остеопороз,
 б) ревматоидный артрит,
 с) остеоартрит.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



- в которой А представляет собой N или C;
 В представляет собой CO, N или CH;
 Е представляет собой N или C;
 G представляет собой N, CCH₃ или CH;
 где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или G представляет собой N;
 R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил, COOCH₃ или R32;
 n равно 0, 1, 2 или 3;
 R32 представляет собой CH₂COOR13, CH₂CONR14R15 или CH₂SO₂R16;
 R13 представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R14, R15 независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;
 R16 представляет собой (C₁-C₆)алкил;
 R1a представляет собой H или F, R1b,
 R1c представляют собой H;
 R2a, R2b, R2c представляют собой H;
 Y представляет собой N или CH;
 Z представляет собой O или C=O;
 R3 представляет собой (CR⁷R^{7'})_p;
 p равно 0, 1, 2, 3 или 4;
 R⁷, R^{7'} независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R4 представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или фенил;
 причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью замещены атомами фтора;
 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение формулы I по п.1, где положение 3 пирролидинового кольца характеризуется (R)-конфигурацией.

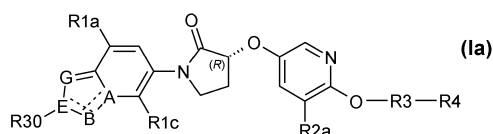
3. Соединение формулы I по п.1 или 2, где Y представляет собой N.

4. Соединение формулы I по любому из пп.1-3, где Z представляет собой O.

5. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, где R3 представляет собой CH₂.

6. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, где R4 представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;

7. Соединение формулы I по любому из пп.1-4, которое представляет собой соединение формулы Ia



- в которой А представляет собой N или C;
 В представляет собой CO, N или CH;
 Е представляет собой N или C;
 G представляет собой N или CCH₃, CH;
 где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или G представляет собой N;
 R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или R32;
 n равно 0, 1, 2 или 3;
 R32 представляет собой CH₂COOR13, CH₂CONR14R15 или CH₂SO₂R16;

R13 представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R14, R15 независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;
 R16 представляет собой (C₁-C₆)алкил;
 R1a представляет собой H или F;
 R1c представляет собой H;
 R2a представляет собой H;
 R3 представляет собой (CR⁷R^{7'})_p;
 p равно 0, 1, 2, 3 или 4;
 R⁷, R^{7'} независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R4 представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или фенил;
 причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью замещены атомами фтора;
 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль.

8. Соединение формулы I по п.7, где
 A представляет собой N или C;
 B представляет собой CO, N или CH;
 E представляет собой N или C;
 G представляет собой N, CCH₃ или CH;
 где по меньшей мере одна из групп A, B, E или G представляет собой N;
 R30 представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₈)циклоалкил или R32;
 n равно 0, 1 или 2;
 R32 представляет собой CH₂COOR¹³, CH₂CONR¹⁴R¹⁵ или CH₂SO₂R¹⁶;
 R13 представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R14, R15 независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;
 R16 представляет собой (C₁-C₆)алкил;
 R1a представляет собой H или F;
 R1c представляет собой H;
 R2a представляет собой H;
 R3 представляет собой CH₂;
 R4 представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;
 причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью замещены атомами фтора;
 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль.

9. Соединение формулы Ia по п.7 или 8, где
 A представляет собой N или C;
 B представляет собой CO, N или CH;
 E представляет собой N или C;
 G представляет собой N, CCH₃ или CH;
 где по меньшей мере одна из групп A, B, E или G представляет собой N;
 R30 представляет собой (CR¹¹R¹²)_n-R32;
 R¹¹, R¹² независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкил;
 n равно 0, 1 или 2;
 R32 представляет собой CH₂COOR¹³ или CH₂CONR¹⁴R¹⁵;
 R13 представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;
 R14, R15 независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный OH, или (C₃-C₆)циклоалкил;
 R16 представляет собой (C₁-C₆)алкил;
 R1a представляет собой H или F;
 R1c представляет собой H;
 R2a представляет собой H;
 R3 представляет собой CH₂;
 R4 представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;
 причем в каждом случае атомы водорода алкильных групп могут быть частично или полностью замещены атомами фтора;
 в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль.

10. Соединение формулы Ia по пп.7-9,
 где A представляет собой N или C;

В представляет собой CO, N или CH;

Е представляет собой N или C;

Г представляет собой N или CR₃;

где по меньшей мере одна из групп А, В, Е или Г представляет собой N;

R₃₂ представляет собой CH₂CONR₁₄R₁₅;

R₁₄, R₁₅ независимо друг от друга представляют собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, замещенный OH или (C₃-C₆)циклоалкил;

R_{1a} представляет собой H или F;

R_{1c} представляет собой H;

R_{2a} представляет собой H;

R₃ представляет собой CH₂;

R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил;

в любой из его стереоизомерных форм или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль.

11. Соединение, выбранное из списка, состоящего из

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-(2-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пирролидин-2-она,

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)пирролидин-2-она,

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илпирролидин-2-она,

метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-3-оксоимидазо[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетата,

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пирролидин-2-она,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]уксусной кислоты,

метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетата,

метил-6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксилата,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

8-фтор-6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-(циклопропилацетил)фенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-(циклопропилацетил)фенокси)-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]индазол-2-ил]ацетата,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]индазол-2-ил]уксусной кислоты,

2-[5-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]уксусной кислоты,

метил-2-[5-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]ацетата,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]уксусной кислоты,

метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетата,

(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-1-(2-метилбензотриазол-5-ил)пирролидин-2-она,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-4-фторбензотриазол-2-ил]-N,N-диметилацетамида,

6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,

2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]уксусной кислоты,

- 6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-2Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,
метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетата,
6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,
метил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетата,
(R)-2-(6-(3-((6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)окси)-2-оксопирролидин-1-ил)-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3Н)-ил)уксусной кислоты,
2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида,
N-циклопропил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетамида,
2-[5-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-бензотриазол-2-ил]-N,N-диметилацетамида,
2-[5-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]бензотриазол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида,
2-[5-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-бензотриазол-2-ил]ацетамида,
6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-(метилсульфонилметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,
6-[(3R)-3-[4-(циклопропанкарбонил)фенокси]-2-оксопирролидин-1-ил]-2-(метилсульфонилметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она,
2-(метилсульфонилметил)-6-[(3R)-2-оксо-3-[[6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]окси]пирролидин-1-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-она и
N,N-диметил-2-[5-[(3R)-2-оксо-3-[[6-(2,2,2-трифторэтокси)-3-пиридил]окси]пирролидин-1-ил]индазол-2-ил]ацетамида,
или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по п.11, которое представляет собой 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-фторфенокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.
13. Соединение по п.11, которое представляет собой 2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.
14. Соединение по п.11, которое представляет собой N-циклопропил-2-[6-[(3R)-3-[[6-(циклопропилметокси)-3-пиридил]окси]-2-оксопирролидин-1-ил]-8-фтор-3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2-ил]ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.
15. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-14 или физиологически приемлемую соль любого из них для применения в качестве фармацевтического препарата.
16. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 в качестве фармацевтического препарата.
17. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 для предупреждения и/или лечения диабета, ожирения, дислипидемии и связанных нарушений.
18. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 для предупреждения и/или лечения диабета.
19. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 для предупреждения и/или лечения ожирения.
20. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 для предупреждения и/или лечения дислипидемии.
21. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-14 для предупреждения и/или лечения заболевания, связанного с GPR119.
22. Способ лечения диабета, ожирения или дислипидемии у пациента, причем способ включает введение пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I по любому из пп.1-14.

