

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032290

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.05.31

(21) Номер заявки
201692216

(22) Дата подачи заявки
2015.05.06

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ПИРРОЛИДИНОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ GPR40 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ТАКИХ КАК ДИАБЕТ

(31) 61/989,560

(32) 2014.05.07

(33) US

(43) 2017.04.28

(86) PCT/US2015/029422

(87) WO 2015/171733 2015.11.12

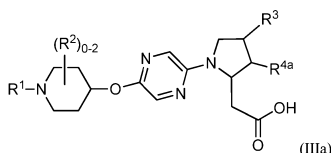
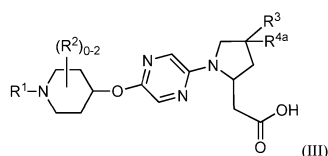
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Сан Чунгин (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A1-2014078609
WO-A1-2011044073

(57) Изобретение предусматривает соединение формулы (III) или (IIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль, причем все переменные радикалы имеют значения, указанные в данной заявке. Это соединение представляет собой модуляторы рецепторов GPR40, сопряженных с G-белками, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

B1

032290

032290

B1

Отсылки к родственным заявкам

Настоящая заявка претендует на приоритет предварительной заявки США № 61/989560, поданной 07 мая 2014 г., полное содержание которой включено в данную заявку посредством отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает новые замещенные пирролидиновые соединения и их аналоги, которые представляют собой модуляторы рецепторов GPR40, сопряженных с G-белками, композиции, их содержащие, и способы их применения, например для лечения диабета и родственных ему состояний.

Сведения о предшествующем уровне техники

Сахарный диабет представляет собой прогрессивно инвалидизирующее заболевание колоссальных масштабов, которое приводит к различным микро- и макрососудистым осложнениям и патологическим нарушениям. Наиболее распространенный вид диабета, диабет 2 типа, характеризуется возрастающей невосприимчивостью (резистентностью) к инсулину, связанной с неадекватной секрецией инсулина после периода компенсаторной гиперинсулинемии. Свободные жирные кислоты (FFAs) влияют на секрецию инсулина из β -клеток, в основном увеличивая стимулированную глюкозой секрецию инсулина (GSIS). Известно, что рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCRs), экспрессированные в β -клетках, модулируют высвобождение инсулина в ответ на изменение уровня глюкозы в плазме крови. GPR40, также известный как рецептор жирных кислот 1 (FFAR1), является мембранным рецептором FFA, который предпочтительно экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, и особенно в β -клетках, и опосредует секрецию инсулина средой, вызванную длинноцепочечными жирными кислотами. GPR40 также экспрессируется в эндокринных клетках, при этом активация ускоряет секрецию инкретиновых гормонов, таких как GLP-1, GIP, CCK и PYY, в кишечнике. Для снижения тяжелых последствий диабета 2 типа путем эффективного гликемического контроля применение соединений, являющихся модуляторами GPR40, способствует проявлению действия инкретинов для ускорения GSIS, и они также являются частью потенциальной комбинации с широким спектром антидиабетических лекарств.

Настоящее изобретение относится к новым замещенным пирролидиновым соединениям, которые обладают способностью модулировать GPR40. Следовательно, такие соединения могут быть полезными для лечения диабета и родственных ему заболеваний.

Сущность изобретения

Данное изобретение предусматривает замещенные пирролидиновые соединения и их аналоги, которые пригодны в качестве модуляторов GPR40, включая их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение предусматривает также фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли.

Данное изобретение предусматривает также кристаллическую форму одного из соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы при лечении многих заболеваний или расстройств, ассоциированных с GPR40, таких как диабет и родственные ему болезни, макрососудистые осложнения, связанные с диабетом, макрососудистые осложнения, связанные с диабетом, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и связанные с ним состояния, нарушения метаболизма глюкозы, ожирение и другие болезни.

Соединения согласно данному изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения согласно данному изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения многих заболеваний или расстройств, ассоциированных с GPR40.

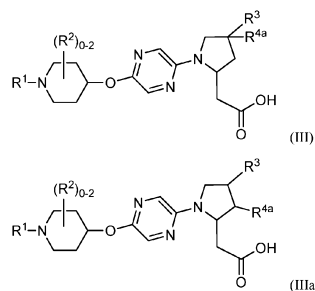
Соединения согласно данному изобретению могут быть использованы в отдельности, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более другими агентами.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными после ознакомления со следующим подробным описанием и формулой изобретения.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

I. Соединения по изобретению.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предусмотрено, в частности, соединение формулы (III) или (IIIa)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 в каждом случае независимо обозначает фенил, замещенный 0-3 R^6 , или пиридинил, замещенный 0-2 R^6 ;

R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

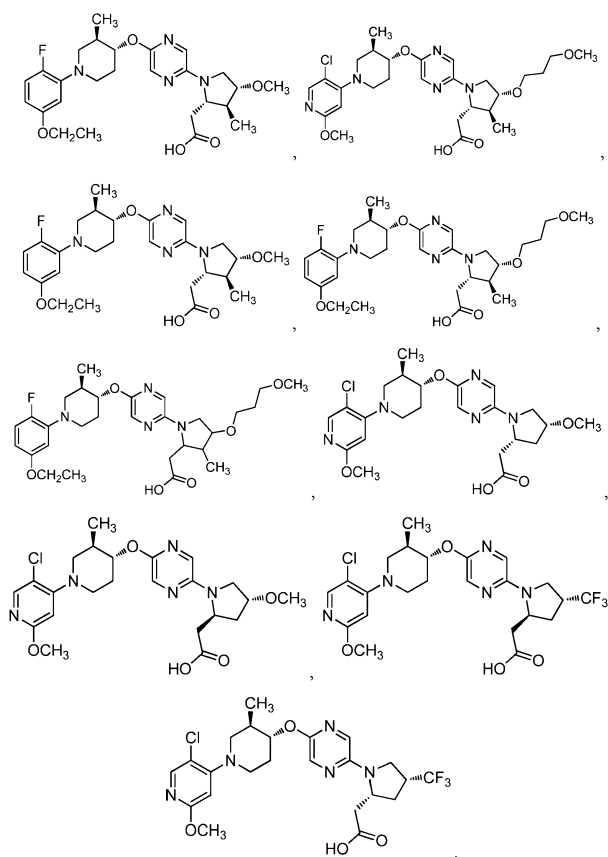
R^3 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси, замещенного 0-1 C_{1-4} алкокси, и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и циклопропила;

R^6 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-2 C_{1-4} алкилами, и C_{5-6} циклоалкенила, замещенного 0-2 C_{1-4} алкилами.

Согласно второму аспекту настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из соединений, описанных в примерах, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение предусматривает соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль, или одно соединение из описанных в примерах соединений в объеме любого из описанных выше аспектов.

Согласно другому аспекту соединения по данному изобретению имеют величины EC_{50} hGPR40 ≤ 5 мкМ.

Согласно другому варианту соединения по данному изобретению имеют величины EC_{50} hGPR40 ≤ 1 мкМ.

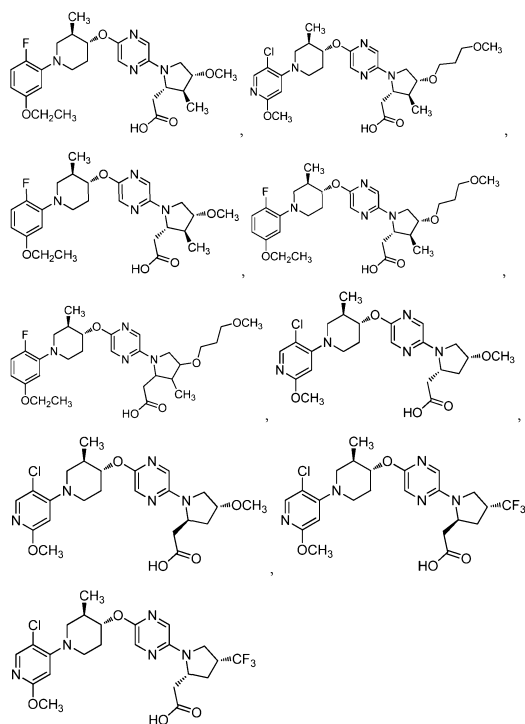
Согласно другому варианту соединения по данному изобретению имеют величины EC_{50} hGPR40 ≤ 0.5 мкМ.

Согласно другому варианту соединения по данному изобретению имеют величины EC_{50} hGPR40 ≤ 0.2 мкМ.

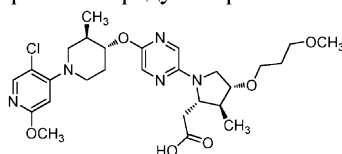
Согласно другому варианту соединения по данному изобретению имеют величины EC_{50} hGPR40 ≤ 0.1 мкМ.

II. Другие варианты данного изобретения.

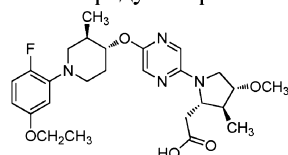
Дополнительные варианты данного изобретения включают соединения, имеющие структуру



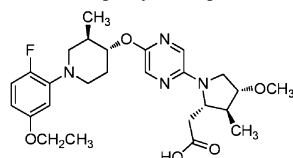
или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, полиморфы или сольваты.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



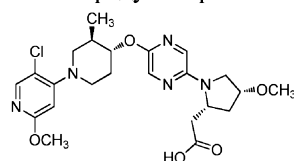
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



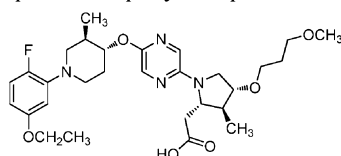
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



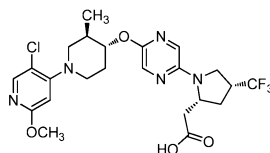
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.
Другой вариант настоящего изобретения предусматривает соединение, имеющее структуру



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую по меньшей мере одно из соединений по изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту настоящее изобретение предусматривает применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или расстройств, ассоциированных с GPR40, где заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из диабета, где диабет представляет собой гестационный диабет или диабетическую почечную болезнь, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, острой почечной недостаточности, кардиоренального синдрома, острого коронарного синдрома, замедленного заживления ран, атеросклероза и его последствий, аномальной функции сердца, застойной сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инсульта, метаболического синдрома, гипертонии, ожирения, стеатоза печени, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого содержания липопротеинов высокой плотности (HDL), высокого содержания липопротеинов низкой плотности (LDL), ишемии несердечного происхождения, панкреатита, нарушения липидного обмена и болезней печени, выбранных из NASH (неалкогольный стеатогепатит), NAFLD (неалкогольный стеатоз печени), цирроза печени, воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, глютеновой болезни, остеоартрита, нефрита, псориаза, atopического дерматита и воспаления на коже.

Настоящее изобретение можно осуществить в виде других конкретных форм, не выходя за рамки и существо данного изобретения. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, описанных в данной заявке. Следует иметь в виду, что любой и все варианты настоящего изобретения могут быть использованы в сочетании с любым другим вариантом или вариантами для описания дополнительных вариантов. Следует также отметить, что каждый отдельный элемент описанных вариантов сам является независимым вариантом. Кроме того, любой элемент варианта может быть скомбинирован с любым или всеми элементами любого другого варианта для описания дополнительного элемента.

III. Химические аспекты.

Многие геометрические изомеры двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п. могут также присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры также охвачены данным изобретением. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Описанные соединения могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по изобретению и интермедиатов для их получения, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены обычными известными методами, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации.

В зависимости от условий осуществления способа конечные продукты по данному изобретению получают или в свободной (нейтральной) форме, или в виде солей. И свободная форма, и такие соли входят в объем настоящего изобретения. Если это желательно, одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или свободная кислота могут быть превращены в свободное соединение или в другую соль; смесь изомерных соединений по изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения по данному изобретению, в свободной форме и в виде их солей, могут существовать в виде многих таутомерных форм, в которых атомы водорода могут мигрировать в другие части молекулы, и химические связи между атомами в молекуле могут соответственно перегруппировываться. Следует иметь в виду, что все таутомерные формы, если они могут существовать, охватываются данным изобретением.

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями содержит достаточное количество атомов водорода для насыщения валентностей.

Используемый в данной заявке термин "алкил" или "алкилен" охватывает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие определенное количество атомов углерода. Например, "C₁-C₆ алкил" или "C₁₋₆ алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, при этом по меньшей мере один атом водорода может быть замещен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет, бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используются термины "C₀ алкил" или "C₀ алкилен", это обозначает простую связь.

Термины "алкенил" или "алкенилен" охватывают углеводородные цепи или линейной, или разветвленной конфигурации, содержащие определенное количество атомов углерода и одну или более, предпочтительно одну-две двойных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, "C₂-C₆ алкенил" или "C₂₋₆ алкенил" (или алкенилен) включают C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенилов включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. Например, "C₁-C₆ алкокси" или "C₁₋₆ алкокси" (или алкилокси) включают C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксильные группы. Примеры алкоксильных групп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и бутокси (например, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси). Точно так же, термины "алкилтио" или "тиоалкокси" обозначают алкильную группу, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через серосодержащий мостик; например метил-S- и этил-S-.

Термины "гало" или "галоген" включают фтор, хлор, бром и йод. "Галогеналкил" включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенные одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкилов включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкилов включают также "фторалкил", который охватывает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенные одним или более атомами фтора.

Термины "галогеналкокси" или "галогеналкилокси" означают галогеналкильную группу, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, "C₁₋₆ галогеналкокси" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксильные группы. Примеры галогеналкоксильных групп включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Точно так же, термины "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" обозначают галогеналкильную группу, определение которой дано выше, с указанным количеством атомов углерода, присоединенную через серосодержащий мостик, например трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, "C₃-C₆ циклоалкил" или "C₃₋₆ циклоалкил" включает C₃, C₄, C₅ и C₆ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, охвачены определением "циклоалкил". Термин "циклоалкенил" относится к циклическим алкенильным группам. C₄₋₆-циклоалкенил включает C₄, C₅ и C₆ циклоалкенильные группы. Примеры циклоалкенильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Используемые в данной заявке термины "карбоцикл", "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означают любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктанил, [4.3.0]бициклононанил, [4.4.0]бициклододекарил (декалинил), [2.2.2]бициклооктанил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралинил). Как указано выше, мостиковые кольца также входят в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктанила). Предпочтительными карбоциклическими группами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. Термин "карбоцикл" включает также "арил". Мостиковое кольцо образуется, когда один или более, предпочтительно один-три атома углерода соединяют два атома углерода, не являющиеся соседними. Предпочтительными мостиками являются мостики, содержащие один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо содержит мостиковую группу, заместители, перечисленные как входящие в состав кольца,

могут также содержаться у кольца.

Используемый в данной заявке термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо является бензольным, конденсированным со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродсодержащее кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена через боковую группу к любому атому углерода, когда это приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая карбоциклическая группа, которая описана в данной заявке, может содержать заместители у любого атома углерода, если получаемое соединение является стабильным. Примеры бициклических карбоциклических групп включают, но без ограничения, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Термин "арильные группы" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, включая, например, фенил и нафтил. Арильные группы хорошо известны и описаны, например, в публикации Lewis R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997. Термин "C₆₋₁₀ арил" относится к фенилу и нафтилу.

Термин "бензил", используемый в данной заявке, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой.

Используемые в данной заявке термины "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означают стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным, полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и которое включает любую полициклическую группу, в которой любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно являются окисленными (то есть N→O и S(O)_p, где p равен 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он есть). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено через боковую группу к любому гетероатому или атому углерода, когда это приводит к образованию стабильной структуры. Гетероциклические кольца, описанные в данной заявке, могут быть замещенными у атома углерода или у атома азота, если полученное соединение является стабильным. Атом азота в гетероцикле может быть кватернизованным. Предпочтительны соединения, в которых в случае, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними по отношению к друг другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Когда используется термин "гетероцикл", этот термин включает также гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но без ограничения, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазол, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензоксазолинил, бензтиазол, бензтриазол, бензтетразол, бензизоксазол, бензизотиазол, бензимидазолинил, карбазол, 4aH-карбазол, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дигтиазинил, дигидрофуран[2,3-b]тетрагидрофуранил, фуранил, фуразанил, имидазол, имидазолинил, имидазолинил, индолинил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазол, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазол, изотиазолпиридинил, изоксазол, изоксазолпиридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, оксазолинил, оксазол, оксазолпиридинил, оксазолпиримидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантринил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразол, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиримидинил, пирролинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразол, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, тиаантренил, тиазол, тиенил, тиазолпиридинил, тиенотиазол, тиенооксазол, тиеноимидазол, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол и ксантенил. Гетероциклы включают также конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразол, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, пиримидинил, пиразинил, имидазол, имидазолинил, индолил, тетразол, изоксазол, морфолинил, оксазол, оксадиазол, оксазолинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазол, тиазол, триазинил, триазол, бензимидазол, 1H-индазол, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразол, бензотриазол, бензизоксазол, бен-

зоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, имидазоллопиридилил, имидазоллопиридазил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазоллопиридилил, хиназолинил, хинолинил, изотиазоллопиридилил, тиазоллопиридилил, оксазоллопиридилил, имидазоллопиридилил, пиразоллопиридилил и пиразоллопиримидинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридилил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, пиримидинил, имидазолил, имидазоллидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазоллидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Сюда относятся также конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Используемый в данной заявке термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, включающее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых является конденсированным со вторым кольцом. Второе кольцо является 5- или 6-членным моноциклическим кольцом, которое может быть насыщенным, частично ненасыщенным, полностью ненасыщенным, и включает 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена через боковую группу к любому гетероатому или атому углерода, когда это приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в данной заявке, может содержать заместители у атома углерода или у атома азота, если получается стабильное соединение. Предпочтительны соединения, в которых в случае, если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними по отношению к друг другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают, но без ограничения, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Используемый в данной заявке термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводородные группы, которые включают по меньшей мере один гетероатом в кольце, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирролил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксанил. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R обозначает H или другой заместитель, если он есть). Атомы азота и серы могут быть окисленными (то есть N→O и S(O)_p, где p обозначает 0, 1 или 2).

Примеры 5-6-членных гетероариллов включают, но без ограничения, пиридилил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазоллидинил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазоллидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Определение гетероцикла включает также мостиковые соединения. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более, предпочтительно один-три атома (то есть атомы C, O, N или S) связывают два несоседних атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но без ограничения, кольца, содержащие один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо содержит мостик, заместители в кольце могут также находиться на кольце.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных атомов, таких как в случае хлорида, бромида, гидроксида, ацетата и сульфата, или положительно заряженных фрагментов, таких как ионы натрия (Na⁺), калия (K⁺), кальция (Ca²⁺), аммония (R_nNH_m⁺, где n=0-4 и m=0-4) и т.п.

Используемый в данной заявке термин "группа для защиты аминогруппы" означает любую группу, применяемую в области органического синтеза для защиты аминогруппы, которая стабильна при действии восстанавливающего агента, дизамещенной гидразиновой группы, R4-M и R7-M, нуклеофила, гидразинного восстанавливающего агента, активатора, сильного основания, затрудненного аминного основания и циклизующего агента. Такие группы для защиты аминогрупп, отвечающие этому критерию, включают группы, описанные в монографиях Wuts P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, vol. 3, Academic Press, New York (1981), содержание которых включено в данную заявку посредством отсылки. Примеры групп для защиты аминогрупп включают, но без ограничения, (1) ацильные группы, такие как формил, трифторацетил, фталил

и п-толуолсульфонил; (2) карбаматные группы ароматических соединений, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(п-дифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) карбаматные группы алифатических соединений, такие как трет-бутоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклоалкилкарбаматные группы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкильные группы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая; (7) группы тиолсодержащих соединений, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкильные группы, такие как трифенилметил, метил и бензил, и замещенные алкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил, и триалкилсилановые группы, такие как триметилсилановая группа.

Используемый в данной заявке термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен другой группой, при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение приводит к получению стабильного соединения. Двойные связи в кольце представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, когда соединения по изобретению содержат атомы азота (например, имеются аминогруппы), эти группы могут быть превращены в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или перекисью водорода) для получения других соединений по изобретению. Таким образом, показанные атомы азота охватывают азот и его N-оксидное (N→O) производное.

Когда любой переменный заместитель содержится в соединении или его части более одного раза, его определение в каждом случае является независимым от определения в любом другом случае. Так, например, если показано, что группа является замещенной 0-3 R, это означает, что указанная группа может быть замещена тремя группами R, и в каждом случае R выбран независимо от определения R. Когда показано, что простая связь у заместителя пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть присоединен к любому атому в кольце. Когда заместитель перечислен без указания атома, к которому такой заместитель присоединен в соединении приведенной формулы, тогда такой заместитель может быть присоединен через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных в соединениях по изобретению допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильного соединения.

Выражение "фармацевтически приемлемый (-ая), (-ое), (-ые)" используется в данной заявке для указания тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с точки зрения здравого медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений при разумном отношении польза/риск.

Соединения согласно данному изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Если иное не указано, указание на соединение по изобретению следует понимать, как ссылку на одну или более его солей. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые соли. Однако другие соли можно использовать во время получения соединений по изобретению и поэтому они также входят в объем данного изобретения.

Используемый в данной заявке термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, когда родительское соединение модифицируют для получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли, образованные минеральными или органическими кислотами и основными группами, такими как аминогруппы; и щелочные или органические соли кислых соединений, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли, образованные четвертичным аммонием и родительским соединением, например соли, полученные из нетоксичных неорганических и органических кислот. Например, такие распространенные нетоксичные соли включают соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные на основе органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая (этанолсульфоновая) и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из родительского соединения, которое содержит основной или кислый фрагмент, путем осуществления обычных химических реакций. Обычно такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободной кислотной или основной форм такого соединения со стехиометрическим количеством соответствующего основания или соответствующей кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительно проводить реакцию в неводной среде, например в среде простого эфира, этилацетата, этанола, изопропанола или ацетонитрила. Перечни подходящих солей можно найти в монографии Allen L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), содержание которой включено в данную заявку посредством отсылки.

Кроме того, соединения формулы I могут быть в виде пролекарств. Любое соединение, которое превращается *in vivo* в биоактивный агент (то есть соединение формулы (I)), является пролекарством в объеме данного изобретения. Из уровня техники известны различные формы пролекарств. Например, такие пролекарства описаны в следующих публикациях:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- b) Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- c) Bundgaard, H., Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- d) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
- e) Nielsen, N.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- f) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); and
- g) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксильные группы, могут образовывать физиологически гидролизующиеся сложные эфиры, которые служат пролекарствами и гидролизуются в организме с образованием соединений формулы (I) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит в основном под влиянием пищеварительных ферментов. Можно также вводить родительские соединения, когда сложный эфир *per se* является активным или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизующихся сложных эфиров соединений формулы I включают C_{1-6} алкильные, C_{1-6} алкилбензильные, 4-метоксибензильные, инданильные, фталильные, метоксиметильные, C_{1-6} алканоиокси- C_{1-6} алкильные (например, ацетоксиметильные, пивалоилоксиметильные или пропионилоксиметильные), C_{1-6} алкоксикарбониокси- C_{1-6} алкильные (например, метоксикарбонилоксиметильные или этоксикарбонилоксиметильные, глицилоксиметильные, фенилглицилоксиметильные, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метильные) и другие хорошо известные физиологически гидролизующиеся сложные эфиры, применяемые, например, в области получения пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены известными способами.

Получение пролекарств хорошо известно и описано, например, в публикациях King F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (Second Edition, reproduced (2006)); Testa B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Настоящее изобретение включает также меченные изотопами соединения по изобретению, в которых один или более атомов замещены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно имеющихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H (обозначаемый также как 'D' для дейтерия и ^3H), углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Некоторые меченные изотопами соединения по изобретению, например соединения, включающие радиоактивный изотоп, применяются при исследованиях лекарств и/или распределения субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, ^3H и углерод-14, ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их введения и обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, ^2H , может дать некоторые терапевтические преимущества, вытекающие из наличия большей метаболической стабильности, например увеличения *in vivo* периода полужизни или уменьшения требуемой дозы, и, следовательно, может в некоторых случаях быть предпочтительным. Замещение изотопами, выделяющими позитроны, такими как ^{11}C , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в позитронной эмиссионной томографии (PET) для проверки заполнения субстратов рецепторов. Меченные изотопами соединения по изобретению могут быть обычно получены обычными методами, которые известны из уровня техники, или методами, аналогичными описанным в данной заявке, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов вместо используемых не меченных изотопами реагентов.

Термин "сольват" означает физический ассоциат соединения по изобретению с одной или более молекулами растворителей, органических или неорганических. Этот физический ассоциат включает водородную связь. В некоторых случаях сольват можно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или в нерегулярном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" включает фазу растворителя и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этаноляты, метаноляты и изопропаноляты. Методы сольватации из-

вестны из уровня техники.

Используемый в данной заявке термин "полиморф(-ы)" относится к кристаллической форме(-ам), имеющим одинаковую химическую структуру/состав, но разное пространственное расположение молекул и/или ионов, образующих кристаллы. Соединения по изобретению могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых продуктов. Для получения соединений по изобретению в виде твердых веществ можно применять лиофилизацию.

Сокращения, используемые в данной заявке, имеют следующие значения: "1×" означает один раз, "2×" означает два раза, "3×" - три раза, "Å" означает ангстремы, "°C" означает градусы Цельсия, "eq" означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "mg" означает миллиграмм или миллиграммы, "L" означает литр или литры, "mL или ml" означает миллилитр или миллилитры, "µL" означает микролитр или микролитры, "N" означает нормальность, "M" означает молярность, "mmol" означает миллимоль или миллимоли, "min" означает минуты или мин, "h" означает часы или ч, "rt" означает комнатную температуру, "RT" означает время удерживания, "atm" означает атмосферы, "psi" означает фунты на квадратный дюйм, "conc." означает концентрат, "aq" означает водный, "sat" or "sat'd" означает насыщенный, "MW" означает молекулярную массу, "mp" означает температуру плавления, "MS" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрию, "ESI" означает спектрометрию с электрораспылением, "HR" означает высокое разрешение, "HRMS" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "LCMS" означает жидкостную хромато-масс-спектрометрию, "HPLC" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "RP HPLC" означает обращенно-фазовую ВЭЖХ, "RP-Prep. HPLC" означает обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ, "TLC" или "tlc" означает тонкослойную хроматографию, "NMR" означает спектроскопию ядерного магнитного резонанса, "nOe" означает спектроскопию ядерного эффекта Оберхаузера, "¹H" означает протон, "δ" означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дублет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "ш" означает мультиплет, "br" означает ширину, "Hz" означает герц и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, знакомыми специалистам.

AcCl	ацетилхлорид
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcOH	уксусная кислота
ADDP	1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин
Ag ₂ O	оксид серебра
atm	атмосфера
9-BBN	9-борабицикло[3.3.1]нонан
BF ₃ ·OEt ₂	диэтилэфират трифторида бора
BF ₃ ·SMe ₂	диметилсульфид трифторида бора
BH ₃ ·DMS	комплекс борана с диметилсульфидом
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> .бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	<i>дитрет</i> .бутилдикарбонат
Bu	бутил
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -бутанол
Bu ₃ P	трибутилфосфин
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CD ₂ Cl ₂	дейтеродихлорметан
cDNA	комплементарная ДНК
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
или DCM	
CH ₃ CN или MeCN	ацетонитрил
CHCl ₃	хлороформ
CSA	камфорсульфоновая кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди(II)
CuI	йодид меди(I)
CuBr·SMe ₂	комплекс бромида меди (I) с диметилсульфидом
DAST	трифторид (диэтиламино)серы
DBAD	<i>дитрет</i> .бутилазодикарбоксилат
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид

DMSO	диметилсульфоксид
DiBPF	1,1'-бис(дитрет. бутилфосфин)ферроцен
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
H ₂	молекулярный водород
H ₂ O ₂	перекись водорода
H ₂ SO ₄	серная кислота
HCl	соляная кислота
Hex	гексан
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>i</i> -Pr	изопропил
<i>i</i> -PrOH или	изопропанол
IPA	
KCN	цианид калия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₂ HPO ₄	дикалийфосфат
KHSO ₄	бисульфат калия
KI	йодид калия
KOH	гидроксид калия
KOtBu	<i>трет.</i> буюксид каля
K ₃ PO ₄	трикалийфосфат
LAH	литийалюминийгидрид
LDA	литийдиизопропиламид
L. G.	замещаемая (уходящая) группа
LHMDS	литийгексаметилдисилазид
LiBH ₄	боргидрид лития
LiOH	гидроксид лития
L-Selectride	<i>три</i> -втор. бутилборгидрид лития
Me	метил
MeI	йодметан
MeLi	метиллитий
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsCl	метансульфонилхлорид
NaDCC	дихлориоцианурат натрия
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NaNO ₂	нитрит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
Na ₂ S ₂ O ₃	тиосульфат натрия
NaBH ₄	боргидрид натрия
NaCl	хлорид натрия
NaCN	цианид натрия
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	<i>трет.</i> буюксид натрия
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
PdCl ₂ (dppf)	1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроценпалладия(II) дихлорид
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'- бис(дитрет. бутилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий (II)
PdCl ₂ (PPh ₃)	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилденацетон)дипалладий(0)
Pd(Ph ₃ P) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
P. G.	защитная группа
Ph	фенил
Ph ₃ P	трифенилфосфин
Pr	пропил

PS	полистирол
PtO ₂	оксид платины(IV)
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
SiO ₂	оксид кремния
SPhos	2-дициклогексилфосфин-2',6'-диметоксн-1,1'- бифенил
SPhos	аддукт хлор(2-дициклогексилфосфин-2',6'- диметоксн-1,1'-бифенил)[2-(2- аминоэтилфенил)]палладия(II) с метил-трет.бутиловым эфиром
TBAF	тетрабутиламмонийфторид
<i>t</i> -Bu	<i>трет.</i> бутил
TBDPS-Cl	<i>трет.</i> бутилхлордифенилсилан
TBS-Cl	<i>трет.</i> бутилдиметилсилилхлорид
TBSOTf	<i>трет.</i> бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат
TCCA	трихлоризоциануровая кислота
TEA или	триэтиламин
NEt ₃	
TEMPO	2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидиноксид
TFA	трифторуксусная кислота
Tf ₂ O	трифторметансульфоновый ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TMS-Cl	хлортриметилсилан
TsCl	4-метилбензол-1-сульфонилхлорид
TsOH или	<i>пара</i> -толуолсульфокислота
<i>p</i> TsOH	
XPhos	2-дициклогексилфосфин-2',4',6'- триизопропилбифенил

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными специалисту в данной области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, и способов синтеза, известных в синтетической органической химии или с применением их вариаций, очевидных для специалиста. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Реакции проводят в среде растворителя или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов и для осуществляемого превращения. Специалисту в области органического синтеза известно, что функциональность молекул должна соответствовать предложенным превращениям. Иногда требуется изменение порядка стадий синтеза или выбор одного конкретного процесса из ряда других способов для получения нужного соединения по изобретению.

Новые соединения по изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в данном разделе. При ознакомлении с описанием способов синтеза, приведенным ниже, следует иметь в виду, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, среду реакции, температуру реакции, продолжительность опыта и методы обработки, являются стандартными для данной реакции, что очевидно для специалиста. Специалисту также известно, какие заместители в соединениях совместимы с условиями реакции и какие альтернативные способы должны быть использованы.

Синтез.

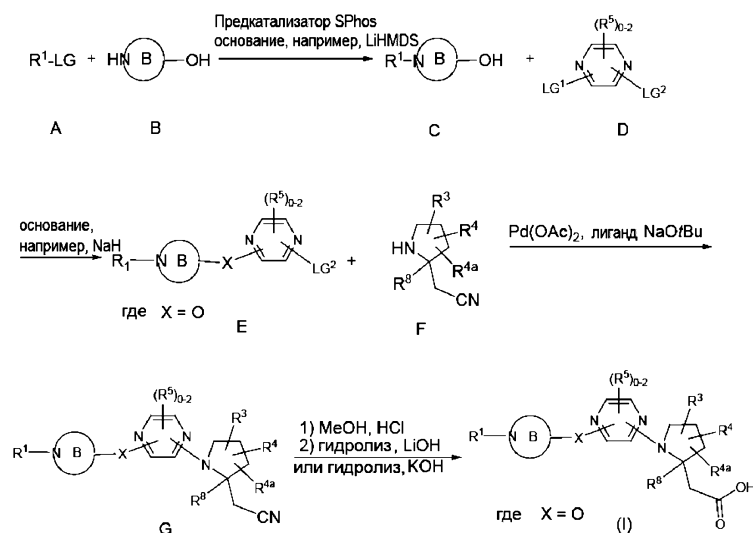
Соединения формулы (I) могут быть получены способами, показанными на следующих схемах и описанными в примерах, а также релевантными способами, опубликованными в литературе, которые применяются специалистами в данной области. Примеры реагентов и методик для этих реакций описаны далее и в рабочих примерах. Защита групп и снятие защиты при осуществлении таких способов могут быть проведены методами, известными из уровня техники (см., например, публикацию Wuts P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007)). Общие способы органического синтеза и превращения функциональных групп описаны в следующих публикациях: Trost B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, Second Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999) и в ссылках, приведенных в этих публикациях.

Способы синтеза большого числа замещенных пирролидинов, используемых в качестве исходных материалов для получения соединений по изобретению, хорошо известны. Например, описание способов, применяемых для получения пирролидинов можно найти в следующих публикациях: Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press Inc., New York (1996); Bellina F. et al., *Tetrahedron*, 62:7213 (2006); Wolfe J.P., *Eur. J. Org. Chem.*, 571 (2007); Deng Q.-H. et al., *Organic Letters*, 10:1529 (2008); Pisaneschi F. et al., *Synlett*, 18:2882 (2007); Najera C et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(39):6272 (2005); Sasaki N.A., *Methods in Molecular Medicine*, 23 (Peptidomimetics Protocols): 489 (1999); Zhou J.-Q. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 57(12):3328 (1992); Coldham I. et al., *Tetrahedron Letters*,

38(43):7621 (1997); Schlummer B. et al., Organic Letters, 4(9): 1471 (2002); Larock R.C. et al., Journal of Organic Chemistry, 59(15):4172 (1994); Galliford C.V. et al., Organic Letters, 5(19):3487 (2003); Kimura M. et al., Angewandte Chemie, International Edition, 47(31):5803 (2008); Ney J.E. et al., Adv. Synth. Catal, 347:1614 (2005); Paderes M.C. et al., Organic Letters, 11(9): 1915 (2009); Wang Y.-G. et al., Organic Letters, 11(9):2027 (2009); Cordero F.M. et al., Journal of Organic Chemistry, 74(11):4225 (2009); Hoang C.T. et al., Journal of Organic Chemistry, 74(11):4177 (2009). Luly J.R. et al., Journal of the American Chemical Society, 105:2859 (1983); Kimball F.S. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 16:4367 (2008); Bertrand M.B. et al., Journal of Organic Chemistry, 73(22):8851 (2008); Browning R.G. et al., Tetrahedron, 60:359 (2004); Ray J.K. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2(12): 1417 (1994); Evans G.L. et al., Journal of the American Chemical Society, 72:2727 (1950); Stephens B.E. et al., Journal of Organic Chemistry, 74(1):254 (2009); Spangenberg T. et al., Organic Letters, 11(2):261 (2008) and Qiu X.-L. et al., Journal of Organic Chemistry, 67(20):7162 (2008).

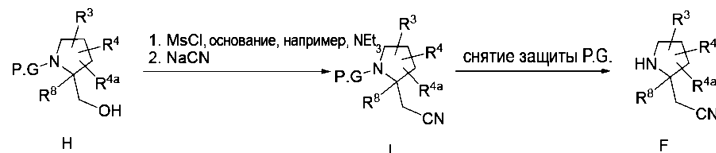
Соединения формулы (I) могут быть синтезированы из замещенного пиразина D (LG^1 может быть такая же как LG^2 или другой) путем сочетания спирта C с применением основания, например NaH, с получением интермедиата E, как показано на схеме 1. Спирт C может быть получен путем замещения LG в интермедиате A амином B с использованием предкатализатора S-Phos и основания, такого как LiHMDS, или же путем некаталитического замещения LG в интермедиате A. Интермедиат G может быть получен путем сочетания с пирролидином F с получением интермедиата E с использованием палладиевого катализатора, например $Pd(OAc)_2$, фосфинового лиганда, такого как 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфин)ферроцен, в присутствии основания, например трет-бутоксид натрия. Цианогруппа в интермедиате G может быть превращена в метиловый эфир с помощью кислоты, например соляной кислоты, в присутствии метанола, затем проводят гидролиз при помощи LiOH или непосредственный гидролиз при помощи KOH с получением соединений формулы (I).

Схема 1



Интермедиат F может быть получен путем активации N-защищенного пирролидинола H при помощи метансульфонилхлорида и основания, например Et_3N , и замещения цианидом натрия с получением нитрила I. Проводят удаление P.G. в интермедиате I, например, гидрогенолиз (когда P.G. является группой Cbz) или гидролиз, катализируемый кислотой (когда P.G. является группой Boc) с получением интермедиата F.

Схема 2



IV. Биология.

Сахарный диабет представляет собой серьезное заболевание, поразившее более 100 миллионов людей в мире. Он диагностируется как группа нарушений, характеризующихся аномальным гомеостазом глюкозы, который приводит к повышенному содержанию глюкозы в крови. Диабет является синдромом со взаимосвязанными метаболическими, сосудистыми и нейропатическими компонентами. Метаболическая аномальность в общем характеризуется гипергликемией и изменениями метаболизма углеводов, жиров и белков, вызванными отсутствием секреции инсулина или пониженной его секрецией и/или неэффективной секрецией инсулина. Сосудистый синдром состоит из аномальных коммуникаций в кровеносных сосудах, приводящих к сердечно-сосудистым, ретинальным и почечным осложнениям. Наруше-

ния в периферической и автономной нервных системах также составляют часть диабетического синдрома. Поразительно, что диабет является четвертой основной причиной смертности от заболевания, основной причиной почечной недостаточности в развитых странах, основной причиной потери зрения в промышленных странах и быстрее всего развивается в развивающихся странах.

Диабет 2 типа, который проявляется в 90% случаях заболеваний диабетом, характеризуется повышенной резистентностью к инсулину, связанной с неадекватной секрецией инсулина после периода компенсаторной гиперинсулинемии. Причины вторичной резистентности β -клеток до сих пор полностью непонятны. Приобретенное повреждение панкреатических островковых клеток или их истощение и/или генетические факторы, вызывающие восприимчивость к секреторной недостаточности островковых клеток, составляют основу гипотезы относительно этого явления.

Свободные жирные кислоты (FFAs) влияют на секрецию инсулина из β -клеток в основном за счет увеличения секреции инсулина, вызванной глюкозой (GSIS). Хотя глюкоза считается основным стимулятором секреции инсулина из β -клеток, другие стимулы, такие как аминокислоты, гормоны и FFAs, также регулируют секрецию инсулина. Таким образом, при нормальных условиях секреция инсулина из β -клеток в ответ на прием пищи вызывается коллективным действием питательных веществ, таких как глюкоза, аминокислоты и FFAs, и гормонами, такими как инкретин, глюкагонподобный пептид 1 (GLP-1). Известно также, что жирные кислоты стимулируют секрецию нескольких гормонов сытости в кишечнике, включая холодостокенин (CCK), GLP-1 и пептид YY (PYY).

Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs), экспрессированные в β -клетках, как известно, модулируют высвобождение инсулина в ответ на изменения уровня глюкозы в плазме. GPR40, известный также как рецептор жирных кислот 1 (FFAR1), является связанным с мембраной рецептором FFA, который предпочтительно экспрессируется в панкреатических островковых клетках и особенно в β -клетках. GPR40 (например, человеческий GPR40, mPNC RefSeq ID NM_005303; например, мышинный GPR40 mPNC RefSeq ID NM_194057) представляет собой GPCR, расположенный в хромосоме 19q13.12. GPR40 активируется жирными кислотами с длиной цепи от средней до большой и при этом он запускает сигнальный каскад, который приводит к повышенному содержанию $[Ca^{2+}]_i$ в β -клетках и последующей стимуляции секреции инсулина (Itoh et al., *Nature*, 422:173-176 (2003)). Было показано, что селективные низкомолекулярные агонисты GPR40 промотируют GSIS и снижают уровень глюкозы в крови мышей (Tan et al., *Diabetes*, 57:2211-2219 (2008)). Говоря вкратце, когда активаторы GPR40 вводят или нормальным мышам, или мышам, склонным к развитию диабета из-за генетической мутации, перед тестом на переносимость глюкозы, наблюдается улучшение переносимости глюкозы. Кратковременное увеличение уровня инсулина в плазме также наблюдается у этих мышей, подвергавшихся лечению. Было также показано, что агонисты GPR40 восстанавливают GSIS в панкреатических β -клетках от неонатальных крыс STZ, что позволяет предположить, что агонисты GPR40 будут эффективными для диабетиков с аномальными функцией β -клеток и массой. Известно, что жирные кислоты стимулируют секрецию некоторых гормонов сытости в кишечнике, в том числе холодостокенина (CCK), GLP-1 и пептида YY (PYY), и было показано, что GPR40 локализируются вместе с клетками, которые секретируют такие гормоны (Edfalk et al., *Diabetes*, 57:2280-2287 (2008) Luo et al., *PLoS ONE*, 7:1-12 (2012)). Известно также, что жирные кислоты играют роль в развитии нейронов и их функции, и сообщалось, что GPR40 является потенциальным модулятором действия жирных кислот на нейроны (Yamashima T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008)).

С учетом увеличения количества людей, заболевших диабетом 2 типа, существует необходимость в разработке новых способов лечения, которые являются эффективными и приводят к минимальным неблагоприятным эффектам. Для снижения тяжести диабета 2 типа путем улучшенного гипогликемического контроля в данной заявке предлагаются модуляторы GPR40 с целью выявления их действия для ускорения GSIS, а также потенциальные комбинации этих модуляторов с широким кругом антидиабетических лекарств.

Термин "модулятор" относится к химическому соединению, способному или увеличивать (например, активность "агониста"), или частично увеличивать (например, активность "частичного агониста"), или ингибировать (например, активность "антагониста" или активность "обратного агониста") функциональную биологическую активность или характеристику способа (например, активность фермента или связывание рецептора); такое увеличение или ингибирование может зависеть от возникновения конкретного события, такого как активация сигнального пути трансдукции, интернализация рецепторов и/или может проявляться только в клетках конкретного типа.

Желательно и предпочтительно также найти соединения с улучшенными характеристиками по сравнению с известными антидиабетическими агентами, такими характеристиками, приведенными только в качестве примеров, которые не ограничивают объем настоящего изобретения, являются следующие параметры: (a) фармакокинетические свойства, включая оральную биодоступность, период полужизни и клиренс; (b) фармацевтические свойства; (c) требования к дозировке; (d) факторы, которые снижают концентрации лекарства в крови от пикового значения до плато концентрации; (e) факторы, которые увеличивают концентрацию активного лекарства на рецепторе; (f) факторы, которые снижают предрас-

положенность к взаимодействиям клиническое лекарство-лекарство; (g) факторы, которые снижают потенциал возникновения неблагоприятных побочных эффектов, включая селективность в зависимости от других биологических целей; и (h) улучшенный терапевтический индекс с меньшей возможностью появления гипергликемии.

Используемый в данной заявке термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих.

Используемый в данной заявке термин "субъект" относится к любому человеческому или нечеловеческому организму, который может получить выгоду от лечения модулятором GPR40. Примеры таких субъектов включают людей любого возраста с факторами риска заболеть метаболическим заболеванием. Распространенные факторы риска включают, но без ограничения, возраст, пол, вес, медицинскую семейную историю или признаки резистентности к инсулину, такие как наличие акантокератодермии, гипертонии, дислипидемии или синдрома поликистозных яичников (PCOS).

Используемый в данной заявке термин "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включает (a) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; (b) облегчение болезненного состояния, то есть регрессию болезненного состояния; и/или (c) профилактику болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но это состояние еще не было диагностировано.

Используемый в данной заявке термин "предупреждение" или "профилактика" охватывает профилактическое лечение (то есть профилактику и/или уменьшение риска) субклинического болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, направленное на снижение возможности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, повышают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. "Профилактическая" терапия может быть разделена на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не выявлено клиническое болезненное состояние, в то время как вторичная профилактика определяется как предотвращение второго возникновения того же самого или похожего клинического болезненного состояния.

Используемый в данной заявке термин "снижение риска" охватывает терапию, которая снижает случаи возникновения клинического болезненного состояния. Как таковые, первичная и вторичная профилактика являются примерами снижения риска.

"Терапевтически эффективное количество" включает количество соединения по изобретению, которое является эффективным при введении в отдельности или в комбинации для модулирования GPR40 и/или для профилактики или лечения заболеваний, перечисленных в данной заявке. При применении в комбинации этот термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли эти ингредиенты в комбинации, последовательно или одновременно.

In vitro определение GPR40.

Определение внутриклеточного кальция методом FDSS.

Получали клеточные линии, экспрессирующие GPR40, с использованием системы экспрессии генов pDEST-3×FLAG, и культивировали клетки в культуральной среде, содержащей следующие компоненты: F12 (Gibco #11765), 10% лишенной липидов эмбриональной бычьей сыворотки, 250 мкг/мл зеоцина и 500 мкг/мл G418. Для проведения анализа с использованием флуориметрического считывающего устройства для планшетов FLIPR с целью измерения внутриклеточного кальция Ca^{2+} клетки, экспрессирующие GPR40, высевали в 384-луночные планшеты (BD Biocoat #356697) с плотностью 20000 клеток/20 мкл среды на лунку в среде DMEM с фенолом красным, не содержащей сыворотки (Gibco #21063-029), и инкубируют в течение ночи. Используя набор BD kit #s 80500-310 или -301, клетки инкубируют с 20 мкл на лунку раствора соли Хэнка, содержащего буфер, 1,7 мМ пробенецида и Fluo-3, при температуре 37°C в течение 30 мин. Соединения растворяют в DMSO и разводят до желательной концентрации при помощи буфера для анализа и добавляют к клеткам в виде 3× раствора (20 мкл на лунку). Используют флуоресцентную/люминесцентную систему для прочтения планшетов FDSS (Hamamatsu), и определяют концентрации внутриклеточного кальция.

В примерах, приведенных ниже, проводили in vitro анализ человеческого GRP40, описанный выше, и определяли активность модулятора hGRP40, выраженную как EC₅₀ hGRP40.

GPR40 IP-One HTRF анализы в индуцируемых HEK293/GPR40 клеточных линиях.

IP-One HTRF анализы (методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением), опосредуемые GPR40 человека, мыши и крысы, проводили с использованием клеток почек HEK293, стабильно трансфицированных индуцируемым тетрациклином рецептором GPR40 человека, мыши и крысы. Клетки культивировали в среде для выращивания, содержащей DMEM (Gibco Cat. #12430-047), 10% подходящей FBS (Sigma, Cat. #F2442), 200 мкг/мл гигромицина (Invitrogen, Cat. #16087-010) и 1.5 мкг/мл бластицидина (Invitrogen, Cat. #R210-01). Примерно 12-15 миллионов клеток помещали в колбу T175 с тканевой культурой (BD Falcon 353112) и со средой для выращивания и инкубировали в течение 16-18 ч (в течение

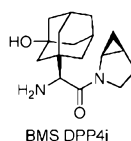
ночи) при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На следующий день среду заменяли средой для выращивания, содержащей 1000 нг/мл тетрациклина (Fluka Analytical, Cat. #87128) для индуцирования экспрессии GPR40 в течение 18-24 ч при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. После окончания индуцирования клетки промывали PBS (Gibco, Cat. #14190-036) и удаляли при помощи клеточного скребка (Cellgro, Cat. #25-056-CL). В колбу добавляли 10-20 мл среды для выращивания, и собирали клетки в пробирки объемом 50 мл (Falcon, Cat. #352098) и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин. Культуральную среду удаляли и снова суспендировали клетки в 10 мл 1× буфера для стимуляции из набора Cisbio IP-One kit (Cisbio, Cat. #62IPAEJ). Клетки разводили до концентрации 1.4×10^6 клеток/мл буфером для стимуляции.

Испытуемые соединения были троекратно серийно разведены в DMSO в планшете для анализа REMF (Matrix Cat. #4307) (Biocel (Agilent)). Затем эти соединения помещали в планшет Echo (Labcyte, Cat. #LP-0200), и 20 нл разведенных соединений помещали в планшет для анализа (прокси-планшет от Perkin Elmer, Cat. #6008289) при помощи акустического нанодиспергатора Echo (Labcyte, model ECHO550). 14 мкл разведенных клеток затем добавляли в планшет для анализа при помощи Thermo (SN 836 330) Combi Drop и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем 3 мкл IP1, соединенного с красителем D2 из набора Cisbio IP-One kit, добавляли в планшет для анализа с последующим добавлением 3 мкл Lumi4-Tb криптата K из набора. Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч перед считыванием при помощи считывающего устройства Envision (Perkin Elmer Model2101) по протоколу HTRF. Данные по активации для испытуемого соединения в интервале концентраций были отражены на графике зависимости степени активации (в %) от концентрации испытуемого соединения (100%=максимальный ответ). После корректирования фоновых данных [(показания для образца-среднее значение по малому числу переменных)/(среднее значение по большому числу переменных - среднее значение по малому числу переменных)] (малое число переменных означает DMSO без испытуемого соединения) определяли величины EC₅₀. EC₅₀ означает концентрацию испытуемого соединения, которая обеспечивает 50% максимального ответа и этот показатель определяли количественно с применением 4-параметрового логистического уравнения для подстановки данных. Максимальная наблюдавшаяся величина Y (% Y макс) была рассчитана относительно референсного соединения BMS при конечной концентрации, равной 0.625 мкМ.

Соединения, описанные в некоторых примерах, приведенных ниже, анализировали методом *in vitro* анализа GRP40, описанным выше, и определяли модулирующую активность hGRP40, выраженную как EC₅₀hGRP40 IP1.

Референсное соединение DPP4i BMS.

Соединение DPP4i BMS описано в публикации Simpkins L. et al., Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 17(23):6476-6480 (2007) (соединение 48) и в заявке WO 2005/012249 (пример 3). DPP4i BMS характеризуется следующей формулой:



Соединения согласно настоящему изобретению обладают активностью как модуляторы GPR40 и, следовательно, могут быть использованы при лечении заболеваний, ассоциированных с активностью GPR40. Путем модуляции активности GPR40 соединения согласно настоящему изобретению могут быть предпочтительно применены для модуляции продуцирования/секреции инсулина и/или гомонов в кишечнике, таких как GLP-1, GIP, CCK и амилин.

Соответственно соединения по изобретению могут вводиться млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения различных состояний и расстройств, включая, но без ограничения, лечение, профилактику или замедление развития диабета и родственных ему состояний, микрососудистых осложнений, ассоциированных с диабетом, макрососудистых осложнений, ассоциированных с диабетом, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и его компонентных состояний, воспалительных заболеваний и других болезней. Соответственно полагают, что соединения по изобретению можно использовать для профилактики, ингибирования или лечения диабета, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, гестационного диабета, резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, диабетической почечной болезни, острой почечной недостаточности, кардиоренального синдрома, острого коронарного синдрома, замедленного заживления ран, атеросклероза и его последствий (аномальной функции сердца, застойной сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инсульта), метаболического синдрома, гипертонии, ожирения, стеатоза печени, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого содержания липопротеинов высокой плотности (HDL), высокого содержания липопротеинов низкой плотности (LDL), ишемии несердечного происхождения, панкреатита, нарушение липидного обмена и болезней печени, таких как NASH (неалкогольный стеатогепатит), NAFLD (неалкогольный стеатоз печени), цирроза печени, нейродегенеративных заболеваний, ухудшения когнитивных способностей, деменции и побочных эффектов, связанных с диа-

бетом, липодистрофии, а также остеопороза после лечения кортикостероидами.

Метаболический синдром или "синдром X" описан в публикациях Ford et al., J. Am. Med. Assoc, 287:356-359 (2002) и Arbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24(2001).

GPR40 экспрессируется в нейронах и ассоциирован с развитием и поддержанием состояния нейронного здоровья в мозге, как описано в публикации Yamashita T., Progress in Neurobiology, 84:105-115 (2008).

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

Соединения согласно данному изобретению могут вводиться для любых целей, описанных в данной заявке, любым подходящим способом, например перорально, например в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с пролонгированным или замедленным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, микстур, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, высушенные при распылении), сиропов и эмульсий; подязычно; буккально; парентерально, в том числе подкожно, внутривенно, внутримышечно или путем внутривенной инъекции, или путем инфузии (например, в виде стерильного водного или неводного раствора или суспензий для инъекции); интраназально, включая введение в назальные мембраны, в том числе ингаляцией; топически, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозитория. Эти соединения можно вводить по отдельности, но обычно их вводят вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно принятой в уровне техники для доставки биологически активных агентов животным, в особенности млекопитающим, включающей, например, адъювант, эксципиент или носитель, такой как разбавитель, консервант, наполнитель, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые вещества, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и распределяющие агенты, в зависимости от способа введения и вида лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые носители выбираются в зависимости от ряда факторов специалистом в данной области. Эти факторы включают, но без ограничения, вид и природу активного агента, вводимого в композицию; субъекта, которому должна вводиться композиция, содержащая активный агент; выбранного способа введения композиции и терапевтического назначения. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать различные ингредиенты и добавки в дополнение к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты включают в состав по различным причинам, например, для стабилизации активного агента, связующих и т.д., что хорошо известно специалисту в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, от которых зависит их выбор, можно найти в различных легко доступных источниках, таких как, например, Allen L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Схема приема соединений по изобретению будет, конечно, зависеть от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и способ его введения; вид субъекта, его возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и вес реципиента; природа и степень распространенности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота курсов лечения; способ введения, почечная и печеночная функции пациента и желаемый эффект.

В качестве общего руководства можно указать, что дневная оральная доза каждого активного ингредиента, когда он используется для достижения указанных эффектов, находится в интервале между примерно 0.001 и примерно 5000 мг в день, предпочтительно между примерно 0.01 и примерно 1000 мг в день и наиболее предпочтительно между примерно 0.1 и примерно 250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы составляют от примерно 0.01 до примерно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения по изобретению можно вводить в виде однократной дневной дозы или общая дневная доза может вводиться в виде разделенной дозы два, три или четыре раза в день.

Соединения по изобретению обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (вместе называемыми в данной заявке фармацевтическими носителями), выбранными в зависимости от способа введения, например, в виде оральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от примерно 1 до примерно 2000 мг активного ингредиента на лекарственную форму. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно содержится в количестве примерно 0.1-95% в расчете на общий вес композиции.

Типичная капсула для орального введения содержит по меньшей мере одно соединение по данному изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и помещают в желатиновую капсулу № 1.

Типичный препарат для инъекции получают путем помещения в стерильных условиях по меньшей мере одного соединения по данному изобретению (250 мг) во флакон, асептического замораживания-сушки и герметизации флакона. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекции.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по изобретению, одного или в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединения по изобретению могут использоваться в отдельности, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, например антидиабетическим агентом или другим фармацевтически активным ингредиентом.

Соединения по изобретению могут использоваться в комбинации с другими модуляторами GPR40 или одним или более другими подходящими терапевтическими агентами, используемыми при лечении указанных выше заболеваний, включая антидиабетические агенты, антигипергликемические агенты, антигиперинсулинемические агенты, антиретинопатические агенты, антинейропатические агенты, антинефропатические агенты, антиатеросклеротические агенты, антиишемические агенты, антигипертонические агенты, агенты против ожирения, антидислипидемические агенты, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, антирестенозные агенты, антипанкреатические агенты, агенты, понижающие содержание липидов, аноректические агенты и подавители аппетита.

Если это желательно, соединение по изобретению может быть использовано в комбинации с одним или более другими антидиабетическими агентами и/или одним или более терапевтическими агентами другого типа, которые могут вводиться перорально в той же лекарственной форме, в отдельных оральных лекарственных формах или путем инъекции. Другой вид антидиабетического агента, который может быть использован в комбинации с модулятором рецептора GPR40 по данному изобретению, может представлять собой один, два, три или более антидиабетических агентов или антигипергликемических агентов, которые могут вводиться перорально в той же лекарственной форме, в отдельных оральных лекарственных формах или путем инъекции для получения дополнительного фармакологического эффекта.

Антидиабетические агенты, используемые в комбинации с соединением по данному изобретению, включают, но без ограничения, стимуляторы секреции инсулина или сенситизаторы инсулина, отличающиеся от модуляторов рецепторов GPR40 или другие антидиабетические агенты. Эти агенты включают, но без ограничения ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP4) (например, ингибитор, выбранный из саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина, алоглиптина), бигунидные соединения (например, акарбозу, миглитол), агонисты PPAR γ , такие как тиазолидиндионы (например, росиглитазон, пиоглитазон), двойные агонисты PPAR α/γ (например, мураглитазар, тесаглитазар, алеглитазар), активаторы глюкокиназы (как описано в публикации Fyfe M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009), которая включена в данную заявку посредством отсылки), другие модуляторы рецептора GPR40 (например, TAK-875), модуляторы рецептора GPR119 (например, MBX-2952, PSN821, APD597), модуляторы рецептора GPR120 (например, описанные в публикации Shimpukade B. et al., *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)), ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 (SGLT2) (например, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ремаглифлозин), ингибиторы 11 β -HSD-1 (например, MK-0736, BI35585, BMS-823778 и LY2523199), ингибиторы MGAT (например, описанные в публикации Barlind J.G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.084), аналоги амилина, такие как прамлинтид и/или инсулин. Обзор уже применяемых и появляющихся способов лечения диабета можно найти в публикациях Mohler M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009) и Mizuno C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

Модулятор рецепторов GPR40 формулы I может также применяться в комбинации с агентами для лечения осложнений от диабета. Такие агенты включают ингибиторы PKC и/или ингибиторы AGE.

Модулятор рецепторов GPR40 формулы I может также применяться в комбинации с одним или более гипофагическими агентами, такими как диэтилпропион, фендиметразин, фентермин, орлистат, сибутрамин, лоркасерин, прамлинтид, топирамат, антагонисты рецепторов MCHR1, оксинтомодулин, налтрексон, амилинпептид, модуляторы рецептора NPY Y5, модуляторы рецептора NPY Y2, модуляторы рецептора NPY Y4, цетилстат, модуляторы рецептора 5HT $2c$ и т.п. Соединение структуры I может также применяться в комбинации с агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 R), таким как эксенатид, лираглутид, амид GPR-1(1-36), амид GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (описанные в патенте США № 5614492, Nabener, содержание которого включено в данную заявку посредством отсылки), которые могут вводиться путем инъекции, интраназально или трансдермально или при помощи трансбуккальных приспособлений. Обзор уже применяемых и появляющихся способов лечения ожирения можно найти в публикациях Melnikova I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009) и Elangbam C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1): 10-24 (2009).

Указанные выше другие терапевтические агенты, применяемые в комбинации с соединениями по

данному изобретению, могут использоваться, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference, а также в патентах, указанных выше, или в количествах, определяемых средним специалистом в данной области.

В частности, когда применяется одна лекарственная форма, существует возможность химического взаимодействия между активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по изобретению и второй терапевтический агент соединяются с получением одной лекарственной формы, они вводятся таким образом, что, хотя активные ингредиенты соединяются, физический контакт между активными ингредиентами минимизируется (то есть уменьшается). Например, один активный ингредиент может содержать энтеропокрытие. За счет такого энтеропокрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между соединенными активными ингредиентами, но можно также регулировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а скорее высвобождается в кишечнике.

Один из активных ингредиентов может также содержать покрытие на основе материала, который влияет на пролонгированное высвобождение в желудочно-кишечном тракте и также служит для минимизации физического контакта между соединенными активными ингредиентами. Кроме того, высвобождающийся с замедлением компонент может дополнительно иметь энтеропокрытие, и высвобождение этого компонента будет происходить только в кишечнике. Еще один подход включает получение комбинированного продукта, в котором один компонент содержит покрытие на основе полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение и/или высвобождение в кишечнике, а другой компонент также содержит покрытие на основе полимера, такого как низковязкая гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), или другого подходящего материала, известного из уровня техники, для того, чтобы разделить активные компоненты. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для предупреждения взаимодействия с другим компонентом.

Эти и другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированного продукта согласно данному изобретению применяются независимо от того, вводится ли этот продукт в виде одной лекарственной формы или в виде отдельных форм, но в одно и то же время и тем же способом, и являются очевидными для специалистов в данной области после ознакомления с настоящим описанием.

Соединения согласно данному изобретению вводятся в отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Термин "вводимые в комбинации" или "комбинированная терапия" подразумевают, что соединение по изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов вводятся совместно млекопитающему, которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может вводиться в одно и то же время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может вводиться в отдельности, но в достаточно близкие моменты времени, чтобы обеспечить желательный терапевтический эффект.

Соединения согласно данному изобретению также используются в качестве стандартов или референсных соединений, например в качестве стандарта качества или контроля, при проведении тестов или анализов, в которых применяется рецептор GPR40. Такие соединения могут содержаться в продаваемых наборах, например, для применения при проведении фармацевтических исследований с использованием GPR40 или антидиабетической активности. Например, соединение согласно данному изобретению может применяться в качестве стандарта при проведении анализа для сравнения его известной активности с активностью соединения, которая неизвестна. Это даст уверенность экспериментатору, что анализ осуществляется правильно и обеспечит базу для сравнения, особенно если испытуемое соединение является производным референсного соединения. При разработке новых методов анализа или протоколов соединения по данному изобретению могут применяться для испытания их эффективности.

Соединения согласно данному изобретению могут также использоваться в диагностических анализах с участием GPR40.

Настоящее изобретение включает также изделия. Применяемый термин "изделие" включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Изделие по данному изобретению включает (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем эта композиция содержит первый терапевтический агент, представляющий собой соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (с) вкладыш в упаковку, где указано, что данная фармацевтическая композиция может использоваться для лечения ряда болезней или расстройств, ассоциированных с GPR40 (как указано ранее). Согласно другому варианту вкладыш содержит информацию о том, что фармацевтическая композиция может использоваться в комбинации (как указано выше) со вторым терапевтическим агентом для лечения ряда болезней или расстройств, ассоциированных с GPR40. Изделие может также содержать (d) второй контейнер, в котором содержатся компоненты (а) и (b), и компонент (с) содержится также или содержится вне второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит компонент в пространстве, ограниченном его границами.

Первый контейнер представляет собой приемник, используемый для помещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или продажи отдельного компонента или набора компонентов. Первый контейнер может быть в виде бутылки,

банки, флакона, колбы, шприца, трубки (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, хранения, перевозки или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер применяется для размещения первого контейнера и, необязательно, вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (например, из картона или пластика), ящики, картонки, пакеты (например, бумажные или из пластика) и мешки. Вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера липкой лентой, клеем, степлером или другим образом или он может находиться во втором контейнере без прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, вкладыш в упаковку может быть расположен на наружной поверхности второго контейнера. При расположении на наружной поверхности второго контейнера предпочтительно, чтобы этот вкладыш был физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера липкой лентой, клеем, степлером или другим образом. Это вкладыш может также быть рядом или касаться наружной поверхности второго контейнера, не будучи физически прикрепленным.

Вкладыш может быть этикеткой, меткой, маркером и т.д., в которых содержится информация, касающаяся фармацевтической композиции, помещенной в первый контейнер. Эта информация обычно одобрена органами, контролирующими область, в которой продается данное изделие (например, Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США). Предпочтительно, чтобы вкладыш конкретно содержал информацию о медицинских показаниях, для которых была одобрена данная композиция. Вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором можно прочесть информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно изготавливать вкладыш из материала, пригодного для печатания (например, из бумаги, пластика, картона, фольги, бумаги с адгезивом на одной стороне и т.п.), на котором желательная информация будет получена (например, напечатана или нанесена).

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующих примеров, которые приведены для иллюстрации изобретения и не ограничивают его.

Примеры

Следующие примеры приводятся как иллюстративные, как часть объема изобретения, и конкретные варианты данного изобретения не ограничивают его объем. Используемые сокращения и химические символы имеют свое обычное значение, если не указано иное. Если не оговаривается иное, соединения, описанные в примерах, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других методов, описанных в данной заявке, или могут быть получены этими методами.

Методы HPLC/MS и препаративной/аналитической HPLC, применяемые в примерах для определения характеристик или очистки соединений.

Аналитическую HPLC/MS (если не указано иное) осуществляли на хроматографах Shimadzu SCL-10A для жидкостной хроматографии и масс-спектрометрах MICROMASS® ZQ (газ для десольватации: азот; температура десольватации 250°C; температура источника ионов: 120°C; условия электрораспыления положительных ионов) следующим образом:

линейный градиент: от 0 до 100%, растворитель В в течение 2 мин, выдержка 1 мин при 100% В;

УФ-детектирование: при длине волны 220 нм;

колонок: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30×4.60 мм; размер частиц 5 мк (нагреты до температуры 40°C);

скорость истечения: 5 мл/мин;

растворитель А: 10% MeCN-90% H₂O-0.1% TFA; или 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA;

растворитель В: 90% MeCN-10% H₂O-0.1% TFA; или 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA.

Препаративную FIPLC (если не указано иное) осуществляли на хроматографах Shimadzu SCL-10A для жидкостной хроматографии с линейным градиентом 20-100% растворителя В в течение 10 или 30 мин, выдержка была равна или 2, или 5 мин (соответственно) при 100% растворителя В;

УФ-детектирование: при длине волны 220 нм;

колонок: PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, C18 30×100 мм;

скорость истечения: 20 мл/мин;

растворитель А: 10% MeCN-90% H₂O-0.1% TFA;

растворитель В: 90% MeCN-10% H₂O-0.1% TFA.

Аналитическую FIPLC (если не указано иное) осуществляли для определения степени чистоты соединения на хроматографе Shimadzu SIL-10A, используя следующий метод (если не указано иное, время удерживания, перечисленное в примерах, относится к времени удерживания в колонке 1):

линейный градиент: 10-100% растворителя В в течение 15 мин;

УФ-детектирование: при длине волны 220 и 254 нм;

колонок 1: SunFire C18, 3.5 мкм, 4.6×150 мм;

колонок 2: XBridge Phenyl, 3.5 мкм, 4.6×150 мм;

скорость истечения: 1 мл/мин (для обеих колонок);

растворитель А: 5% MeCN- 95% H₂O-0.05% TFA;

растворитель: 95% MeCN -5% H₂O-0.05% TFA или

линейный градиент: до 100% растворителя В в течение 8 мин;

УФ-детектирование: при длине волны 220 нм;

колонок: ZORBAX® SB C18, 3.5 мкм, 4.6×75 мм;

скорость истечения: 2.5 мл/мин;

растворитель А: 10% MeOH-90% H₂O-0.2% H₃PO₄;

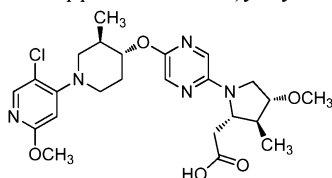
растворитель В: 90% MeOH-10% H₂O-0.2% H₃PO₄.

Метод NMR (ЯМР), используемый в примерах.

¹H NMR спектры (если иное не указано) были получены при помощи спектрометров с преобразованием Фурье JEOL® или Bruker FOURIER® при частоте 400 или 500 МГц. ¹H-¹³C эксперименты для выявления региохимии проводили в некоторых случаях на спектрометре с преобразованием Фурье Bruker FOURIER® при частоте 400 МГц.

Спектральные данные о химических сдвигах (мультиплетность, количество атомов водорода, константы сочетания в Гц) указаны в м.д. (ppm) (в δ единицах) относительно или внутреннего стандарта (тетраметилсилан=0 ppm) для ¹H NMR спектров, или пика остаточного растворителя (2.49 ppm для CD₃SOCD₂H, 3.30 ppm для CD₂HOD, 1.94 ppm для CHD₂CN, 7.26 ppm для CHCl₃, 5.32 ppm для CDHCl₂).

Пример 1. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлоро-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пирозин-2-ил)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



1A. (2S,3S,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-метокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (2R,3S,4R)-бензил 2-(гидроксиметил)-4-метокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (780 мг, 2.79 ммоль) (см. заявку PCT/US2013/070213, поданная 15 ноября 2013 г.) в CH₂Cl₂ (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли Et₃N (0.778 мл, 5.58 ммоль), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0.326 мл, 4.19 ммоль). После окончания добавления полученный мутный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2×), насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом (2×), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали досуха. Полученный маслянистый остаток высушивали в условиях высокого вакуума с получением желательного продукта (2R,3A,4R)-бензил-4-метокси-3-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1.0 г, 2.81 ммоль, выход 100%), который сразу же использовали для проведения реакции, описанной ниже.

Полученный мезилат растворяли в безводном DMSO (10 мл). В этот раствор добавляли NaCN (547 мг, 11.16 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. После охлаждения до rt реакцию останавливали добавлением воды, и экстрагировали продукт при помощи EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой, рассолом, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали досуха. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-35%, 20 мин; 35%, 5 мин; 35-70%, 15 мин). Затем собирали нужные фракции, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением (2S,3S,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-метокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (641 мг, 2.201 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₁₆H₂₀N₂O₃: 288.15, найдено [M+H]⁺ 289.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.33 (m, 5H), 5.26-5.08 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06-2.69 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.21-0.98 (m, 3H).

1B. 2-((2S,3S,4R)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

Суспензию соединения 1A (80 мг, 0.277 ммоль) и Pd/C (40 мг, 0.019 ммоль) (сухая основа 5%, Degussa) в EtOAc (5 мл) энергично перемешивали под давлением водорода из баллона при rt в течение 14 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. Реакционную смесь отфильтровывали, и катализатор промывали EtOAc. Соединенные фильтраты концентрировали досуха. Полученный остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение 10 мин с получением 2-((2S,3S,4R)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (41 мг, 0.253 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₈H₁₄N₂O: 154.21, найдено [M+H]⁺ 155.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (dt, J=5.1, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (br, s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.89 (q, J=6.2 Hz, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.82 (td, J=6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.07-1.01 (m, 3H).

1C. (3R,4R)-1-бензил-3-метилпиперидин-4-ол.

Реактор объемом 20 л последовательно промывали 2.0 л метанола и 2.0 л воды MILLI-Q®. В этот реактор загружали 1.0 кг 1-бензил-3-метилпиперидин-4-она и 7.8 л воды в атмосфере азота при температуре 25°C. В сосуд загружали 1.2 кг D-(+)-глюкозы, 1.0 л фосфатного буфера с pH 7.0 и 0.5 л трис-хлоридного буфера с pH 7.4, затем перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. К полученному раствору добавляли никотинамидадениндинуклеотид (6.64 г) и 20 г глюкозодегидрогеназы (GDH-105,

Codexis). Температуру реакции постепенно повышали до 30°C, и перемешивали раствор в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C, и при помощи NaOH величину pH доводили до 11. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч и затем отфильтровывали через фильтр 10 мк. Твердые вещества промывали водой и сушили в вакуумной сушилке в течение 3 ч. Остаток растворяли в 20 л МТБЕ, и удаляли нерастворимое вещество путем фильтрации. Органический слой концентрировали до получения продукта весом 3.0 кг и добавляли 5.0 л гептана. Полученный раствор концентрировали при температуре 45°C до получения продукта весом 5.0 кг, затем перемешивали в течение 1 ч во время кристаллизации. Полученную смесь отфильтровывали, и твердое вещество сушили с получением 0.785 кг соединения 1C в виде бледно-желтого твердого продукта. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.05 (dd, J=2.8, 12 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 4H), 0.95 (d, J=6.4, 3H).

1D. (3R,4R)-3-метилпиперидин-4-ол.

Метанол (7.85 л) и 1C (0.785 кг) загружали в автоклав объемом 10 л, и полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. К этому раствору добавляли 78.5 г 10%-ного гидроксида палладия и 43 мл уксусной кислоты. Промывали реактор азотом в течение 15 мин, и подавали водород под давлением (4 кг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 15 ч, и отфильтровывали раствор через слой CELITE®, который затем промывали метанолом. Полученный фильтрат соединяли и выпаривали с получением 0.545 кг 1D в виде бесцветного полутвердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.80 (br s, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.12 (t, J=11.2 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H).

1E. 4-бром-2-метоксипиридин.

Гетерогенную смесь 4-бром-2-фторпиридина (2.64 мл, 25.6 ммоль) и NaOMe (8.29 г, 153 ммоль) в MeOH (36.5 мл) нагревали в канальном реакторе при температуре 155°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, и отфильтровывали твердый остаток и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением бледно-желтого масла с вкраплениями белых твердых частиц. Желтое масло декантировали и разбавляли водой, полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×). Соединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали, получая 1E (4.43 г, 21.20 ммоль, выход 83%) в виде желтого масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₆H₆BrNO: 188.02, найдено [M+H] 187.9, 189.9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=5.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

1F. 4-Бром-5-хлор-2-метоксипиридин.

К раствору 1E (2.00 г, 10.6 моль) в DMF (21 мл) добавляли NCS (2.98 г, 22.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Затем реакцию останавливали водой, разбавляли EtOAc, и разделяли полученные слои. Водный слой экстрагировали EtOAc, и соединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с получением соединения 1F (2.15 г, 9.18 ммоль, выход 86%) в виде твердого продукта белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₆H₅BrClNO: 220.92, найдено [M+H] 223.8. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

1G. (3,4-транс)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ол.

К раствору соединения 1D (0.28 кг) и 1F (0.44 кг) в DMSO (3.4 л) добавляли K₂CO₃ (0.95 кг), и нагревали смесь до 115-120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли воду (6.8 л) и этилацетат (2.25 л) при перемешивании в течение 15 мин. Полученные слои разделяли, и водный слой снова экстрагировали 2.25 л этилацетата. Соединенные органические слои промывали 1.5N водным раствором HCl (1.8 л). Водный слой снова экстрагировали этилацетатом, 10%-ным раствором бикарбоната натрия доводили величину pH до 8, затем смесь экстрагировали этилацетатом (2.25 л). Слой разделяли, и водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Соединенные органические слои последовательно промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и выпаривали с получением 0.4 кг соединения 1G в виде темно-коричневого полутвердого продукта. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H).

1H. 2-Хлор-5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин.

К раствору (3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ола (630 мг, 2.454 ммоль) в DMF (7 мл), охлажденному до 0°C, одной порцией добавляли NaNH (60 % в минеральном масле) (147 мг, 3.68 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при rt в течение 20 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли 2,5-дихлорпиазин (804 мг, 5.40 ммоль) и полученную коричневатую смесь перемешивали при rt в течение 4 ч. LC-MS показала, что основным продуктом было целевое соединение. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и обрывали реакцию добавлением воды по каплям. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Соединенные органические экстракты в EtOAc промывали водой (2×), рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением светло-коричневого масла. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-10%, 15 мин; 10-20%, 10 мин; 20%, 10 мин). Собирали нужные фракции, кон-

центрировали их и сушили в условиях высокого вакуума, получали соединение 1Н (825 мг, 2.234 ммоль, выход 91%) в виде твердого продукта белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2$: 368.081, найдено $[M+H]^+$ 369.1 и 371.1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-7.97 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.82 (td, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=12.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.09-0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

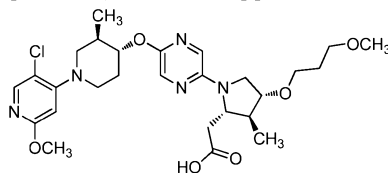
II. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пирозин-2-ил)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

В микроволновый сосуд, содержащий 1Н (36.5 мг, 0.099 ммоль), добавляли раствор соединения 1В (18.29 мг, 0.119 ммоль) в диоксане (0.6 мл), затем вводили ацетат палладия(II) (2.219 мг, 9.89 мкмоль), трет-бутоксид натрия (23.75 мг, 0.247 ммоль) и 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфин)ферроцен (94 мг, 0.198 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. LC-MS показала образование желательного продукта. После охлаждения до rt реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением темного маслянистого остатка, который очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%, 20 мин; 30%, 10 мин; 30-50%, 10 мин). Собирали нужные фракции, концентрировали их и сушили в условиях высокого вакуума, получали II (40 мг, 0.078 моль, выход 79%) в виде коричневатого масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{24}H_{31}ClN_6O_3$: 486.215, найдено $[M+H]^+$ 487.3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.66 (td, $J=9.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.10-2.75 (m, 3H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 2H), 1.93-1.63 (m, 2H), 1.15-0.98 (m, 6H).

Пример 1.

В микроволновый сосуд, содержащий II (39 мг, 0.080 ммоль), добавляли этанол (0.5 мл) и 6М водный раствор KOH (0.28 мл). Реакционный сосуд герметизировали и перемешивали при температуре 120°C в течение 4.5 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. После охлаждения до rt реакцию смесь концентрировали для удаления большей части EtOH. В оставшуюся водную фазу добавляли 1N водный раствор HCl для достижения pH, равного 6. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали методом препаративной HPLC (0.1%TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, 30×100 мм, градиент 60-90% в течение 10 мин, выдержка при 90% в течение 5 мин). Собирали нужные фракции и концентрировали их для удаления летучих веществ. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ для достижения pH, равного 6, затем экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением стекловидного остатка, который лиофилизировали в смеси CH_3CN /вода с получением титльного продукта примера 1 (16.8 мг, 0.032 ммоль, выход 40.0%) в виде лиофилизата белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{24}H_{32}ClN_5O_5$: 505.21, найдено $[M+H]^+$ 506.5. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 6.30 (s, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.08 (m, 6H). EC_{50} hGPR40=72 нМ. EC_{50} hGPR40 IP1=14 нМ.

Пример 2. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пирозин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



2A. (R)-1-бензил-2-метил-4-((трет.бутилдиметилсилил)окси)-4,5-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат.

К раствору (2S,4R)-метил-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата, HCl (10.0 г, 55.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (76 мл) при rt добавляли имидазол (8.66 г, 127 ммоль) и TBS-Cl (9.17 г, 60.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Затем реакцию смесь промывали 10%-ным водным раствором Na_2CO_3 (75 мл). Полученные слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (75 мл). Соединенные органические слои концентрировали до получения небольшого объема и затем добавляли толуол, фракции концентрировали до объема в ~75 мл. Толуольную фазу промывали водой и использовали непосредственно на следующей стадии. К раствору (2S,4R)-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилата в толуоле, охлажденному до 0°C, добавляли воду (25 мл) и затем NaDCC (6.69 г, 30.4 ммоль). Через 30 мин реакцию смесь отфильтровывали через слой CELITE®, промывали толуолом (30 мл), и разделяли полученные фазы. Органическую фазу промывали водой, охлаждали до 0°C и добавляли NEt_3 (9.3 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при rt в течение ночи. Органическую фазу промывали водой (2×), высушивали ($MgSO_4$) и концентриро-

вали. Полученный сырой продукт использовали без очистки на следующей стадии. К раствору (R)-метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-карбоксилата в CH_2Cl_2 (101 мл) при -10°C добавляли 2,6-лутидин (11.8 мл, 101 ммоль) и затем по каплям добавляли бензилхлорформат (7.9 мл, 56 ммоль), реакционную смесь нагревали до rt и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилендиамин (0.50 мл, 7.4 ммоль) при перемешивании в течение 15 мин при rt и затем промывали 1N водным раствором лимонной кислоты (60 мл) и 1N водным раствором HCl (50 мл). Органический слой промывали водой, 1.5N водным раствором KH_2PO_4 и рассолом. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2A (16.3 г, 41.6 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$: 391.55, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 392.0. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.69-5.62 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.94 (dt, $J=7.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=12.4, 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=12.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (d, $J=3.3$ Hz, 6H).

2B. (2R,3S,4R)-1-бензил-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (4.78 г, 23.2 ммоль) суспендировали в безводном Et_2O (51 мл) и охлаждали до -40°C . 1.6M раствор MeLi в Et_2O (29.1 мл, 46.5 ммоль) добавляли по каплям при помощи воронки. Раствор перемешивали в течение 1 ч и затем по каплям через воронку добавляли раствор соединения 2A (7.00 г, 17.9 ммоль) в Et_2O (20.4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 46 мин при -45°C и затем при помощи канюли добавляли в энергично перемешиваемый насыщенный водный раствор NH_4Cl и перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли и промывали его насыщенным водным раствором NH_4Cl . Соединенные водные слои экстрагировали гексаном. Затем высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2B (5.11 г, 12.5 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$: 407.58, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 408.2. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (два ротамера) 7.40-7.27 (m, 5H), 5.21-5.00 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1.6H), 3.77-3.71 (sm, 1.8H), 3.57 (s, 1.6H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.11 (dd, $J=7.2, 2.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08-0.01 (m, 6H).

2C. (2R,3S,4R)-1-бензил-2-метил-4-гидрокси-3-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору соединения 2B (5.10 г, 12.5 ммоль) в THF (42 мл) добавляли 1M раствор TBAF в THF (19 мл, 19 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при rt в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2C (3.61 г, 12.3 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла, которое при стоянии кристаллизовалось с образованием твердого продукта белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 293.32, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 294.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.27 (m, 5H), 5.25-4.97 (m, 2H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.10-2.83 (m, 1H), 2.37 (td, $J=6.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J=7.3$ Hz, 3H).

2D. (2R,3S,4R)-1-бензил-2-метил-4-(аллилокси)-3-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору соединения 2C (0.405 г, 1.38 ммоль) в DMF (6.9 мл) при 0°C добавляли 60% NaNH (0.083 г, 2.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли аллилбромид (0.18 мл, 2.1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакцию обрывали водой и разбавляли EtOAc . Полученные слои разделяли, и органический слой промывали водой (4 \times). Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2D (0.446 г, 1.34 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 333.38, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 334.0. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (два ротамера) 7.41-7.27 (m, 5H), 5.90-5.77 (m, 1H), 5.29-4.99 (m, 4H), 4.09-3.90 (m, 3H), 3.86-3.80 (2 dd, $J=11.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.73-3.57 (2s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J=11.0, 6.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 1.14 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 3H).

2E. (2R,3S,4R)-1-бензил-2-метил-4-(3-гидроксипропокси)-3-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору соединения 2D (2.74 г, 8.20 ммоль) в THF (4.1 мл) при 0°C добавляли 1M раствор $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (2.8 мл, 2.8 ммоль) в THF. Через 15 мин реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2.2 ч. Добавляли еще раз $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M в THF) (0.2 мл, 0.2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще в течение 15 мин. Затем добавляли воду (4.1 мл) и перборат натрия $\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.29 г, 8.37 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2E (2.17 г, 6.18 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: 351.39, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 352.0. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (два ротамера) 7.43-7.27 (m, 5H), 5.26-5.00 (m, 2H), 4.18-3.98 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.75-3.61 (2s, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.77 (quint, $J=5.7, 2.9$ Hz, 2H), 1.12 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).

2F. (2R,3S,4R)-1-бензил-2-метил-4-(3-гидроксипропокси)-3-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат.

К раствору соединения 2E (2.17 г, 6.18 ммоль) в MeCN (7.7 мл) добавляли Ag_2O (3.58 г, 15.4 ммоль)

и MeI (3.9 мл, 62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 18 ч. Полученную смесь отфильтровывали и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2F (2.71 г, 7.42 ммоль, выход 81%). LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{19}H_{27}NO_6$: 365.42, найдено [M+H] 367.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.27 (m, 5H), 5.24-4.99 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.73-3.58 (2 s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.40 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.32-3.3 (2 s, 3H), 2.49 (dtd, J=6.9, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 1.76 (quint, J=6.3, 2.1 Hz, 2H), 1.13 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 3H).

2G. (2R,3S,4R)-бензил-2-(гидроксиметил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К раствору соединения 2F (4.13 г, 11.3 ммоль) в THF (57 мл) при температуре 0°C добавляли 2M раствор $LiBH_4$ (11.3 мл, 22.6 ммоль) в THF. Реакционную смесь нагревали до rt и перемешивали в течение 17 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и разбавляли смесью EtOAc/вода. Полученные слои разделяли, и органический слой промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, получали соединение 2G (3.25 г, 9.15 ммоль, выход 81%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{18}H_{27}NO_5$: 337.41, найдено [M+H] 338.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.81 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 1.09 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 3H).

2H. ((2R,3S,4R)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)метанол.

Смесь соединения 2G (3.25 г, 9.63 ммоль) и Pd/C (0.820 г, 0.771 ммоль) в MeOH (193 мл) промывали аргоном (3×) и затем H_2 (3×). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) при rt в течение 3.5 ч. Затем смесь отфильтровывали через слой CELITE® и концентрировали с получением соединения 2H (2.03 г, 9.99 ммоль, выход 100 %). LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{10}H_{21}NO_3$: 203.28, найдено [M+H] 204.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (dd, J=11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.43 (td, J=6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 1.85 (dt, J=6.9, 3.4 Hz, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.05 (d, J=7.2 Hz, 3H).

2I. (2R,3S,4R)-бензил-2-(гидроксиметил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии соединения 2H (0.950 г, 4.67 ммоль) и бикарбоната натрия (0.491 г, 5.84 ммоль) в смеси растворителей DCM (10 мл) и воды (10 мл) при rt по каплям в течение 5 мин добавляли бензилкарбонохлоридат (0.843 мл, 5.61 ммоль). После окончания добавления смесь энергично перемешивали при rt в течение 1 ч. LC-MS показала, что реакция не завершилась. Добавляли примерно 0.2 мл бензилхлорформиата. После перемешивания еще в течение 1 ч реакцию обрывали добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой, рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc (0%-50%, 20 мин; 50%, 10 мин; 50-100%, 15 мин; 100%, 10 мин). Собирали нужные фракции, концентрировали их и сушили в вакууме, получали соединение 2I (0.954 г, 2.80 ммоль, выход 60%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{18}H_{27}NO_5$: 337.19, найдено [M+H] 338.1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.43 (dd, J=7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.83 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.14-1.07 (m, 3H), 1.16-1.07 (m, 3H).

2J. (2S,3S,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору соединения 2I (0.954 г, 2.83 ммоль) в DCM (12 мл), охлажденному до 0°C, добавляли Et_3N (0.788 мл, 5.65 ммоль) с последующим добавлением по каплям в течение 5 мин метансульфонилхлорида (0.330 мл, 4.24 ммоль). После окончания добавления полученный мутный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2×), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали досуха. Полученный остаток сушили в условиях высокого вакуума, получали (2R,3S,4R)-бензил-4-(3-метоксипропокси)-3-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)-пирролидин-1-карбоксилат в виде маслянистого остатка, который сразу же использовали для проведения реакции, описанной ниже.

Полученный мезилат растворяли в безводном DMSO (9 мл). В этот раствор добавляли NaCN (555 мг, 11.32 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре 50°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. После охлаждения до rt реакцию обрывали добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой (2×), рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-60%, 15 мин; 60%, 10 мин; 60-100%, 10 мин) с получением соединения 2J (830 мг, 2.372 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{19}H_{26}N_2O_4$: 346.189, найдено [M+H] 347.1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.32 (m, 5H), 5.30-5.06 (m, 2H), 3.85-3.41 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.04-2.71 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 1H), 1.84 (quin, J=6.2 Hz,

2H), 1.19-0.96 (m, 3H).

2K. 2-((2S,3S,4R)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

К раствору соединения 2J (430 мг, 1.24 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли Pd/C (210 мг, 0.099 ммоль) (сухая основа 5%, Degussa). После продувания водорода (3×) полученную суспензию энергично перемешивали при rt под давлением водорода из баллона в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. Смесь отфильтровывали, и промывали катализатор EtOAc. Соединенные фильтраты концентрировали досуха. Полученный остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение 30 мин с получением соединения 2K (251 мг, 1.12 ммоль, выход 90%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{11}H_{20}N_2O_2$: 212.152, найдено [M+H] 213.4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.48 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.58-2.37 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 3H), 1.05-1.01 (m, 3H).

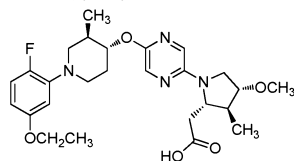
2L. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

В микроволновый сосуд, содержащий соединение 1C (55.4 мг, 0.15 ммоль), добавляли раствор соединения 2K (35.0 мг, 0.165 ммоль) в диоксане (0.8 мл) и затем вводили 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфино)ферроцен (142 мг, 0.300 ммоль), ацетат палладия(II) (3.37 мг, 0.015 ммоль) и трет-бутоксид натрия (36.0 мг, 0.375 ммоль). Через реакционную смесь барботировали в течение 1 мин поток аргона, затем сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. LC-MS показала образование нужного продукта. После охлаждения до rt реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM (3×). Соединенные DCM экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением темного маслянистого остатка, который очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%, 20 мин; 30%, 10 мин; 30-50%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума, получали соединение 2L (81 мг, 0.13 ммоль, выход 84%) в виде коричневого масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{27}H_{37}ClN_6O_4$: 544.256, найдено [M+H] 545.3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.66 (td, J=8.9, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.69-3.41 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.09-2.78 (m, 3H), 2.73-2.52 (m, 2H), 2.33-2.10 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.09 (m, 6H).

Пример 2.

В микроволновый сосуд, содержащий 2 л (80 мг, 0.125 ммоль), добавляли EtOH (0.8 мл) и 6M водный раствор KOH (0.49 мл). Реакционный сосуд герметизировали, и перемешивали реакционную смесь при 125°C в течение 5 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. После охлаждения до rt реакционную смесь концентрировали для удаления летучих. В полученный водный слой добавляли 1N водный раствор HCl для достижения величины pH, равной 6. Полученную белую суспензию разбавляли водой, экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной HPLC (0.1%TFA- $MeOH-H_2O$) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк. 30×100 мм, градиент 60-100% в течение 12 мин, выдержка при 100% в течение 3 мин). Собирали нужные фракции и концентрировали для удаления летучих. При помощи насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ доводили величину pH до 6, затем экстрагировали DCM (3×). DCM экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением стекловидного остатка, который лиофилизировали, используя смесь CH_3CN /вода с получением титупного соединения примера 2 (15.8 мг, 0.027 ммоль, выход 22%) в виде почти белого лиофилизата. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{27}H_{38}ClN_5O_6$: 563.251, найдено [M+H] 564.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.65 (td, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 8H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.06-2.78 (m, 3H), 2.68 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.08 (m, 6H). EC_{50} hGPR40=43 нМ. EC_{50} hGPR40 IP1=4 нМ.

Пример 3. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



3A. (3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-илбензоат.

К перемешиваемому раствору (3R,4S)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ола (300 мг, 1.18 ммоль) (см. заявку РСТ/US 2013/070213, поданную 15 ноября 2013 г.), бензойной кислоты (174 мг, 1.42 ммоль) и Ph_3P (373 мг, 1.42 ммоль) в THF (6 мл) при rt медленно в течение 5 мин по каплям добавляли ADDP (0.28 мл, 1.4 ммоль). После окончания этого добавления полученный желтоватый раствор перемешивали в течение 1 ч при rt. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением соединения 3A (198 мг, 0.554 ммоль, выход 47%) в

виде пены белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{21}H_{24}FNO_3$: 357.42, найдено $[M+H]$ 358.2.

3В. (3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ол.

К раствору соединения 3А (200 мг, 0.560 ммоль) в растворе THF (2 мл), MeOH (0.5 мл) и воды (1.5 мл) одной порцией добавляли LiOH (134 мг, 5.60 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч при *rt*. Реакционную смесь частично концентрировали для удаления THF/MeOH и затем охлаждали на ледяной бане. Для получения величины pH, равной ~3-4 добавляли 1М водный раствор HCl. Полученный продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Соединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением соединения 3В (120 мг, 0.474 ммоль, выход 85%) в виде пены белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{14}H_{20}FNO_2$: 253.31, найдено $[M+H]$ 254.1.

3С. 2-Хлор-5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин.

К перемешиваемому раствору соединения 3В (440 мг, 1.737 ммоль) в DMF (7 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaH (60% в минеральном масле) (104 мг, 2.61 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при *rt* в течение 30 мин и затем охлаждали до 0°C. К этой гетерогенной смеси добавляли 2,5-дихлорпиазин (518 мг, 3.47 ммоль) (реагент, приобретенный в Combi-Block, имел степень чистоты, равную примерно 65% по данным HPLC и LC-MS). Полученную коричневатую смесь перемешивали при *rt* в течение 2 ч. LCMS показала, что реакция не была завершена. Полученную реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли 60 мг NaH (60% в минеральном масле). После перемешивания в течение 15 мин добавляли 150 мг 2,5-дихлорпиазина. Полученную реакционную смесь охлаждали при *rt* еще в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C реакцию обрывали путем добавления по каплям воды. Полученную смесь распределяли между EtOAc и водой. Выделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой (2×), рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получали твердый продукт светло-коричневого цвета. Этот сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-10%, 20 мин; 10%, 10 мин; 10-20%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума, получали соединение 3С (225 мг, 0.609 ммоль, выход 35.1%) в виде твердого продукта белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{18}H_{21}ClFN_3O_2$: 365.131, найдено $[M+H]$ 366.0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J*=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J*=8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (td, *J*=9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.01 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.60 (dd, *J*=12.1, 10.1 Hz, 1H), 2.35-2.12 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

3D. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)-4-метокси-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

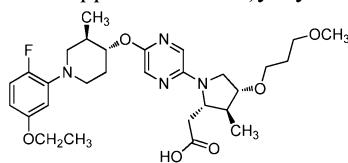
В микроволновый сосуд, содержащий соединение 3С (40 мг, 0.109 ммоль), добавляли соединение 1В (16.86 мг, 0.109 ммоль) в диоксане (0.7 мл), затем добавляли ацетат палладия(II) (2.455 мг, 10.93 мкмоль), 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфино)ферроцен (104 мг, 0.219 ммоль) и трет-бутоксид натрия (26.3 мг, 0.273 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. LC-MS показала образование желательного продукта. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получали темный маслянистый остаток. Этот сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%, 20 мин; 30%, 10 мин; 30-50%, 10 мин), получали соединение 3D (21 мг, 0.043 ммоль, выход 39.7%) в виде белой пены. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{26}H_{34}FN_5O_3$: 483.26, найдено $[M+H]$ 484.4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=12.2, 8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.42 (dt, *J*=8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.73 (dt, *J*=4.0, 2.2 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.05 (dd, *J*=16.4, 3.9 Hz, 1H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 2H), 1.91-1.58 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.16-1.02 (m, 6H).

Пример 3.

К раствору соединения 3D (20 мг, 0.041 ммоль) в EtOH (0.4 мл) добавляли 6М водный раствор KOH (0.138 мл, 0.827 ммоль). Реакционную смесь в герметичном сосуде перемешивали при температуре 125°C в течение 2.5 ч. LC-MS показала образование желательного продукта. После охлаждения до *rt* реакционную смесь концентрировали для удаления летучих веществ. В оставшуюся водную фазу добавляли 1N водный раствор HCl для получения величины pH, равной 5-6. Полученную суспензию экстрагировали DCM (3×). Соединенные DCM экстракты концентрировали досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC (0.1% TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, 30×100 мм (50-100% В в течение 12 мин, выдержка при 100% В в течение 3 мин). Нужные фракции концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ до достижения величины pH, равной 5-6, затем экстрагировали ее DCM (3×). Соединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток подвергали лиофилизации в CH_3CN/H_2O с получением соединения по примеру 3 (8.0 мг, 0.016 ммоль, выход 38%) в виде почти белого порошка. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{26}H_{35}FN_4O_5$: 502.259, найдено $[M+H]$ 503.2. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.97-6.83 (m, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 6.49-

6.42 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.08-3.88 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.36 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J=9.1, 7.2$ Hz, 6H). EC_{50} hGPR40=42 нМ. EC_{50} hGPR40 IP1 $EC_{50}=21$ нМ.

Пример 4. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



4А. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил.

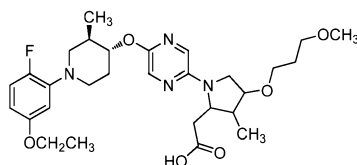
В микроволновый сосуд, содержащий соединение 2С (54.3 мг, 0.256 ммоль), добавляли соединение 3А (85 мг, 0.232 ммоль), 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфино)ферроцен (220 мг, 0.465 ммоль), ацетат палладия(II) (5.22 мг, 0.023 ммоль) и трет-бутоксид натрия (55.8 мг, 0.581 ммоль) и затем добавляли диоксан (1.3 мл). Реакционную смесь продували потоком аргона в течение 1 мин, сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч под действием микроволнового облучения. LC-MS показала образование желательного продукта. После охлаждения до rt реакцию смесь водой экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением темного маслянистого остатка. Этот сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%, 20 мин; 30%, 10 мин; 30-50%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума, получали соединение 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил (58.5 мг, 0.092 ммоль, выход 39.5%) в виде коричневатого масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{29}H_{40}FN_5O_4$: 541.306, найдено $[M+H]$ 542.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.73 (s, 1H), 7.30 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=7.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.32 (dt, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.51 (td, $J=9.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.97-3.80 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 3H), 1.41-1.28 (m, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.08-0.84 (m, 6H).

Пример 4.

В микроволновый сосуд, содержащий соединение 4А (58 мг, 0.107 ммоль), добавляли EtOH (0.6 мл) и 6М водный раствор KOH (0.357 мл, 2.142 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. LC-MS показала образование желательного продукта. После охлаждения до rt реакцию смесь концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли 1N водный раствор HCl для достижения величины pH 5-6. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной HPLC (0.1% TFA- $MeOH-H_2O$) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, 30×100 мм, градиент 70-100% в течение 12 мин, выдержка при 100% в течение 3 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ до достижения величины pH, равной 5-6, затем экстрагировали ее DCM (3×). Соединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением стекловидного продукта, который подвергали лиофилизации в CH_3CN/H_2O с получением темноокрашенного лиофилизата (30.5 мг). HPLC и LC-MS показали, что полученный продукт представлял собой диастереомерную смесь, содержащую основной диастереомер (88%) и не основной диастереомер (12%).

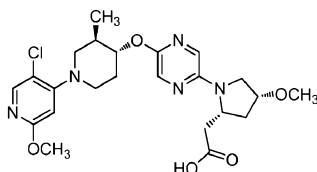
Затем смесь диастереомеров очищали методом препаративной HPLC (колонок Column: Lux Cellulose-4, 21×250 мм, 5 мк; подвижная фаза: 20% IPA/0.1% муравьиной кислоты/80% CO_2). Фракцию, элюируемую с фронтом (основной диастереомер), концентрировали досуха. Остаток распределяли между DCM и водой, получали величину pH 6 путем добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Соединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученный остаток подвергали лиофилизации в CH_3CN/H_2O с получением желательной 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (19.97 мг). LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{29}H_{41}FN_4O_6$: 560.301, найдено $[M+H]$ 561.4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.32 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 1H), 3.91 (q, $J=6.9$ Hz, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 8H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (dd, $J=16.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=12.0, 10.2$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.22-1.99 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.33 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.02-0.90 (m, 6H). EC_{50} hGPR40=45 нМ.

Пример 5. 2-(1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этокси-2-фторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



Диастереомерную смесь, полученную в примере 4, очищали методом препаративной HPLC (колонка: Lux Cellulose-4, 21×250 мм, 5 мк; подвижная фаза: 20% IPA/0.1% муравьиной кислоты/80% CO₂). Фракцию, элюирующуюся с последним фронтом (неосновной диастереомер), концентрировали досуха. Остаток распределяли между DCM и водой, получали величину pH 6 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. Соединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный остаток подвергали лиофилизации в CH₃CN/H₂O с получением 2-((1-(5-(((3R,4R)-1-(5-этоксифторфенил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (2.25 мг) в виде почти белого лиофилизата. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₂₉H₄₁FN₄O₆: 560.301, найдено [M+H] 561.4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.84 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J=8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.91 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.52 (td, J=6.3, 1.2 Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.69-2.33 (m, 4H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.77 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.50 (br. s., 1H), 1.33 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H). EC₅₀ hGPR40=837 нМ.

Пример 6. 2-((2R,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиразин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)уксусная кислота



6A. (2R,4R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат.

Суспензию ((2R,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)метанола гидрохлорида (1 г, 5.97 ммоль) (см. заявку РСТ/US 2013/070213, поданную 15 ноября 2013 г.), дитрет-бутилкарбоната (1.953 г, 8.95 ммоль) и бикарбоната натрия (1.503 г, 17.90 ммоль) в THF (15 мл) и воде (15 мл) энергично перемешивали при rt в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-50% градиент), получали (2R,4R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (1.3 г, 5.62 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₁₁H₂₁NO₄: 231.147, найдено [M+H] 232.0.

6B. (2S,4R)-трет-бутил-2-(цианометил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат.

К раствору соединения 6A (1.3 г, 5.62 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл), охлажденному до температуры 0°C, добавляли Et₃N (1.567 мл, 11.24 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (0.653 мл, 8.43 ммоль). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. TLC и LC-MS показали, что реакция завершилась. Полученную реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 1N водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученный остаток сушили в условиях высокого вакуума с получением желательного продукта (2R,4R)-трет-бутил-4-метокси-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1.65 г, 5.33 ммоль, выход 5%), который сразу же использовали для проведения реакции, описанной ниже.

Полученный мезилат растворяли в безводном DMSO (20 мл). К этому раствору добавляли NaCN (1.045 г, 21.33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. После охлаждения до rt реакцию обрывали добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой, рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (градиент 0-50%). Нужные фракции собирали, концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума, получали (2S,4R)-трет-бутил-2-(цианометил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат (1 г, 4.16 ммоль, выход 78%) в виде пены белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₁₂H₂₀N₂O₃: 240.147, найдено [M+H] 241.0.

6C. 2-((2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлоридная соль.

К раствору соединения 6B в диоксане (4 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (4 мл, 132 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. LC-MS и TLC показали, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали, получали желательный продукт в виде твердого продукта белого цвета, который растирали с гексаном. Твердые вещества отфильтровывали и промывали гексаном, получали 2-((2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлоридную соль (0.65 г,

3.68 ммоль, выход 88%) в виде твердого продукта белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_7H_{12}N_2O$: 140.095, найдено $[M+H]$ 141.1.

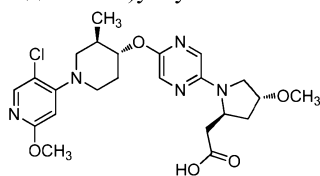
6D. 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)ацетонитрил.

В микроволновый сосуд, содержащий соединение 1C (53 мг, 0.144 ммоль), добавляли соединение 6C (27.9 мг, 0.158 ммоль) с последующим добавлением 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфино)ферроцена (136 мг, 0.287 ммоль), ацетата палладия(II) (3.22 мг, 0.014 ммоль), трет-бутоксид натрия (48.3 мг, 0.502 ммоль) и диоксана (1 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 1 мин, затем сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч под действием облучения микроволнами. LC-MS показала, что образовался желательный продукт. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали водой, рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением темного маслянистого продукта. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%, 20 мин; 30%, 5 мин; 30-50%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума, получали 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)ацетонитрил (40 мг, 0.082 ммоль, выход 57.2%) в виде пены почти белого цвета, который содержал примерно 20% других диастереомеров. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{23}H_{29}ClN_6O_3$: 472.199, найдено $[M+H]$ 473.1 и 475.1.

Пример 6.

В микроволновый сосуд, содержащий соединение 6D (40 мг, 0.085 ммоль), добавляли EtOH (0.4 мл) и 6M водный раствор KOH (0.28 мл, 1.69 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали, и перемешивали смесь при температуре 120°C в течение 2.5 ч. LC-MS показала, что реакция завершилась. После охлаждения до rt реакцию смесь концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли 1N водный раствор HCl для достижения величины pH 6. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали водой, рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной HPLC (0.1%TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, 30×100 мм, градиент 50-90% в течение 12 мин, выдержка при 90% в течение 3 мин). Полученные два диастереомера разделялись легко. Собирали фракции, элюировавшиеся с фронтом, и концентрировали с получением светло-желтого водного раствора, который помещали в сосуд, добавляли CH_3CN , замораживали и лиофилизировали, получали маслянистый коричневатый остаток. HPLC показала, что лиофилизированный продукт имел степень чистоты, равную примерно 85%. Этот продукт снова очищали методом препаративной HPLC (0.1%TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк 30×100 мм, градиент 50-90% в течение 12 мин, выдержка при 90% в течение 3 мин). Нужные фракции концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ для достижения величины pH 6, затем проводили экстракцию DCM (3×). Соединенные DCM экстракты промывали водой, рассолом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток лиофилизировали при помощи смеси CH_3CN /вода и получали желательную 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиазин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)уксусную кислоту (3.97 мг, 7.99 мкмоль, выход 9.45%) в виде продукта почти белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для $C_{23}H_{30}ClN_5O_5$: 491.194, найдено $[M+H]$ 492.15. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 (td, J=9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.97 (dd, J=16.1, 3.5 Hz, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.68 (dd, J=16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, J=12.2, 9.8 Hz, 1H), 2.21-2.02 (m, 4H), 1.74 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.62-1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). EC_{50} hGPR40=150 нМ. EC_{50} hGPR40 IP1=44 нМ.

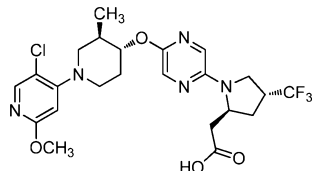
Пример 7. 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)уксусная кислота



Диастереомерную смесь, полученную в примере 6, разделяли методом препаративной HPLC (0.1% TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк 30×100 мм, градиент 50-90% в течение 12 мин, выдержка при 90% в течение 3 мин). Фракции, элюировавшиеся с фронтом, собирали и концентрировали с получением водного раствора желтого цвета, который помещали в сосуд и добавляли CH_3CN . Смесь замораживали и проводили лиофилизацию, получали маслянистый остаток. HPLC показала, что лиофилизированный продукт имел степень чистоты, равную примерно 89%. Полученный продукт очищали методом препаративной HPLC (применяли условия, описанные выше). Нужную фракцию концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ для

достижения величины pH 6 и экстрагировали DCM (3×). Соединенные DCM экстракты промывали водой, рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали досуха. Остаток лиофилизировали при помощи смеси CH_3CN /вода и получали 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-метоксипирролидин-2-ил)уксусную кислоту (2.95 мг, 5.82 мкмоль, выход 6.88 %). LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_5$: 491.194, found $[\text{M}+\text{H}]$ 492.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.56 (td, $J=9.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=7.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd, $J=10.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.35 (dd, $J=10.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 3H), 2.96 (dd, $J=15.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.60-1.38 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). EC_{50} hGPR40=3233 нМ.

Пример 8. 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)уксусная кислота



8А. (2R,4R)-бензил-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемой суспензии ((2R,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)метанола, соли (1S)(+) 10-камфорсульфоновой кислоты (500 мг, 1.246 ммоль) (см. заявку РСТ/US 2013/070213, поданную 15 ноября 2013 г.) и бикарбоната натрия (220 мг, 2.62 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и воде (3 мл) при rt по каплям в течение 5 мин добавляли бензилкарбонхлоридат (0.187 мл, 1.308 ммоль). После окончания добавления полученную смесь перемешивали при rt в течение 1.5 ч. LC-MS показала, что реакция не была завершена. Добавляли дополнительное количество бензилхлорформиата (0.2 мл), и перемешивали реакционную смесь еще в течение 30 мин. Реакцию обрывали добавлением воды, и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc (0-50%, 20 мин; 50%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и высушивали в вакууме, получали желательный продукт (2R,4R)-бензил-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (370 мг, 1.208 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: 303.108, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 304.5.

8В. (2R,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору соединения 8А (370 мг, 1.220 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл), охлажденному до 0°C, добавляли Et_3N (0.340 мл, 2.440 ммоль) с последующим добавлением по каплям в течение 3 мин метансульфонилхлорида (0.143 мл, 1.830 ммоль). После окончания добавления полученный мутный раствор перемешивали при температуре 0°C в течение 60 мин. LC-MS показала, что образовался желательный продукт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2×), насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом, высушивали (MgSO_4) и концентрировали досуха. Полученный маслянистый остаток сушили в условиях высокого вакуума и получали (2R,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат в виде маслянистого остатка, который сразу же использовали для проведения реакции, описанной ниже.

Полученный мезилат растворяли в безводном DMSO (5 мл), добавляли NaCN (239 мг, 4.88 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. LC-MS показала, что реакция завершилась. После охлаждения до rt реакцию обрывали добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Соединенные экстракты промывали водой (2×) и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc (0-40%, 20 мин; 40%, 10 мин), и получали желательный продукт (2R,4R)-бензил-2-(цианометил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилат (96 мг, 0.271 ммоль, выход 22.17%) в виде маслянистого остатка. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 312.109, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 313.1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 5H), 5.17-4.98 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.01-2.76 (m, 3H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H).

8С. 2-((2R,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)ацетонитрил.

К раствору соединения 8В (95 мг, 0.304 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли Pd/C (32.4 мг, 0.015 ммоль) (сухая основа 5%, Degussa). После продувки водорода (3×) полученную суспензию энергично перемешивали при rt под давлением водорода из баллона в течение 16 ч. LC-MS показала, что реакция была завершена. Полученную смесь отфильтровывали и промывали катализатор EtOAc. Соединенные фильтраты концентрировали досуха. Полученный остаток высушивали в условиях высокого вакуума в течение 30 мин, получали 2-((2R,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)ацетонитрил (90 мг, 0.505 ммоль) (содержащий неизвестные примеси) в виде маслянистого остатка. LC-MS аналитич. Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$: 178.072, найдено $[\text{M}+\text{H}]$ 179.1.

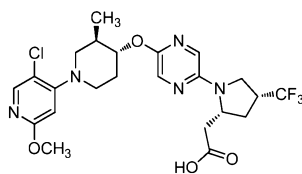
8D. 2-((4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)ацетонитрил.

В микроволновый сосуд, содержащий соединение 1C (60 мг, 0.162 ммоль), добавляли 1,1'-бис-(дитрет-бутилфосфино)ферроцен (154 мг, 0.325 ммоль), ацетат палладия(II) (3.65 мг, 0.016 ммоль) и раствор соединения 8C (34.7 мг, 0.195 ммоль) в диоксане (0.7 мл с последующим добавлением трет-бутоксидом (39.0 мг, 0.406 ммоль). Через смесь барботировали поток аргона в течение 1 мин, затем сосуд герметизировали и нагревали при температуре 100°C в течение 1 ч при облучении микроволнами. LC-MS показала, что реакция завершилась и образовался желательный продукт. Реакционную смесь охлаждали до rt и разбавляли водой, затем экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением темного маслянистого остатка. Полученный сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc (0-30%, 20 мин; 30%, 5 мин; 30-50%, 10 мин). Нужные фракции собирали, концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума, получали желательный 2-((4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)ацетонитрил (60 мг, 0.113 ммоль, выход 69.4%) в виде пены почти белого цвета, который содержал два диастереомера в отношении 3:1. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₂₃H₂₆ClF₃N₆O₂: 510.176, найдено [M+H] 511.5 и 513.5.

Пример 8.

В микроволновый сосуд, содержащий диастереомерную смесь соединения 8D (60 мг, 0.117 ммоль), добавляли EtOH (0.8 мл) и 6М водный раствор KOH (0.39 мл, 2.349 ммоль). Сосуд герметизировали, и перемешивали смесь при температуре 120°C в течение 2.5 ч. LC-MS показала, что реакция завершена. После охлаждения до rt реакционную смесь концентрировали для удаления летучих. В оставшуюся водную фазу добавляли 1N водный раствор HCl для достижения величины pH 6. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной HPLC (0.1% TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia, 5 мк, 30×100 мм, градиент 60-95% в течение 15 мин, выдержка при 95% в течение 3 мин), два стереомера разделяли. Собирали фракции, элюированные с фронтом, и концентрировали. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный водной раствор NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученный остаток лиофилизировали в смеси CH₃CN/вода, получали 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (основной диастереомер) (22.45 мг, 0.040 ммоль, выход 34.3%) в виде лиофилизата, окрашенного в серый цвет. LC-MS аналитик. Рассчитано для C₂₃H₂₇ClF₃N₅O₄: 529.17, найдено [M+H]⁺ 530.15. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.58 (td, J=9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 3H), 3.16 (dd, J=17.6, 8.1 Hz, 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.56 (dd, J=12.3, 9.7 Hz, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.22-2.00 (m, 4H), 1.73 (dd, J=13.0, 2.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). EC₅₀ hGPR40=955 nM.

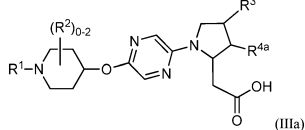
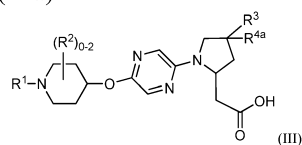
Пример 9. 2-((2R,4R)-1-((5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиразин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)уксусная кислота



Смесь двух диастереомеров, полученную в примере 8, разделяли методом препаративной HPLC (0.1% TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia. 5 мк, 30×100 мм, градиент 60-95% в течение 15 мин, выдержка при 95 % в течение 3 мин). Фракции, элюированные с фронтом, собирали и концентрировали. В оставшуюся водную фазу добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ для достижения величины pH 6 и экстрагировали DCM (3×). Соединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Полученный остаток лиофилизировали в смеси CH₃CN/вода, получали 2-((2R,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-4-илокси)пиазин-2-ил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (5.28 мг, 9.86 мкмоль, выход 8.40%) в виде продукта почти белого цвета. LC-MS аналитич. Рассчитано для C₂₃H₂₇ClF₃N₅O₄: 529.17, найдено [M+H] 530.15. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.59 (td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=7.7, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.48 (dd, J=12.2, 1.9 Hz, 2H), 3.13 (dd, J=16.1, 3.3 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.45 (dd, J=16.2, 8.5 Hz, 1H), 2.23-1.95 (m, 4H), 1.81-1.68 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). EC₅₀ hGPR40=84 nM.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (III) или (IIIa)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 в каждом случае независимо обозначает фенил, замещенный 0-3 R^6 , или пиридинил, замещенный 0-2 R^6 ;

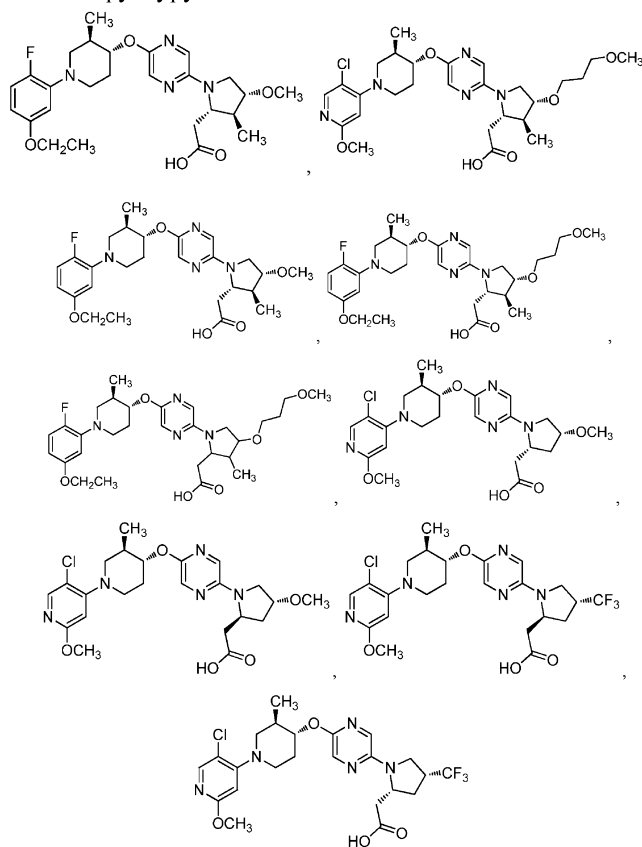
R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

R^3 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси, замещенного 0-1 C_{1-4} алкокси, и C_{1-4} галогеналкила; и

R^{4a} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и циклопропила;

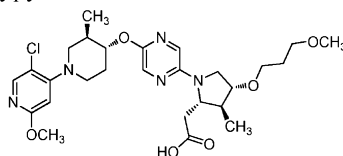
R^6 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, замещенного 0-2 C_{1-4} алкилами, и C_{5-6} циклоалкенила, замещенного 0-2 C_{1-4} алкилами.

2. Соединение, имеющее структуру



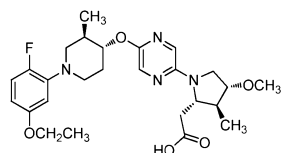
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, имеющее структуру



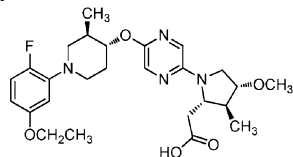
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, имеющее структуру



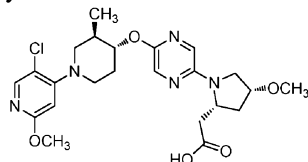
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, имеющее структуру



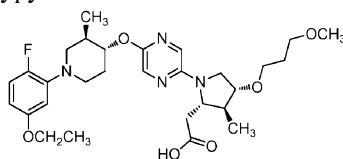
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение, имеющее структуру



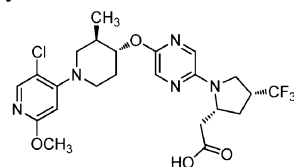
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний или расстройств, ассоциированных с GPR40, содержащая соединение по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Применение соединения по любому одному из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или расстройств, ассоциированных с GPR40, где заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из диабета, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, острой почечной недостаточности, кардиоренального синдрома, острого коронарного синдрома, замедленного заживления ран, атеросклероза и его последствий, аномальной функции сердца, застойной сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инсульта, метаболического синдрома, гипертонии, ожирения, стеатоза печени, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого содержания липопротеинов высокой плотности (HDL), высокого содержания липопротеинов низкой плотности (LDL), ишемии несердечного происхождения, панкреатита, нарушения липидного обмена и болезней печени, выбранных из NASH (неалкогольный стеатогепатит), NAFLD (неалкогольный стеатоз печени), цирроза печени, воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, глютеновой болезни, остеоартрита, нефрита, псориаза, атопического дерматита и воспаления на коже.

11. Применение по п.10, где диабет представляет собой гестационный диабет или диабетическую почечную болезнь.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2