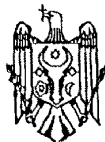




MD/EP 3500564 T2 2020.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3500564 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 401/14 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
A61P 3/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0711 (22) Data de depozit: 2017.08.09 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17761332.0, 2017.08.09 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3500564, 2019.06.26 (31) Numărul cererii prioritare: 201662377137 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.08.19 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2020, 2020.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 41/2020, 2020.10.07 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31
(71) Solicitant: PFIZER INC., US (72) Inventatori: BOEHM Markus, US; CABRAL Shawn, US; DOWLING Matthew S., US; FUTATSUGI Kentaro, US; HUARD Kim, US; LEE Esther Cheng Yin, US; LI Qifang, US; LONDREGAN Allyn T., US; POLIVKOVA Jana, US; PRICE David A., US (73) Titular: PFIZER INC., US (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Inhibitori ai diacilglicerol aciltransferazei 2

(57) Rezumat:

1
Sunt descriși compuși cu Formula (I), care inhibă activitatea diacilglicerol aciltransferazei 2 (DGAT2) și utilizarea lor pentru tratamentul bolilor legate de aceasta la animale.

2
Revendicări: 28
Figuri: 4

MD/EP 3500564 T2 2020.12.31

(54) Diacylglycerol acyltransferase 2 inhibitors**(57) Abstract:**

1
Compounds of Formula (I) that inhibit
the activity of the diacylglycerol
acyltransferase 2 (DGAT2) and their uses in
the treatment of diseases linked thereto in

2
animals are described herein.
Claims: 28
Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENTIEI**

- 5 Prezența invenției se referă la noi compuși farmaceutici, la compoziții farmaceutice care conțin acești compuși și la utilizarea lor pentru a inhiba activitatea diacilglicerol aciltransferazei 2 (DGAT2).

CONTEXTUL INVENTIEI

- 10 Trigliceridele sau triacilglicerolii (TAG) reprezintă o formă principală de depozitare a energiei la mamifere. TAG-urile se formează prin esterificarea succesivă a glicerinei cu trei acizi grași cu lungimi ale lanțului și grade de saturație (1) diferite. TAG sintetizate în intestin sau ficat sunt ambalate în chilomicroni sau, respectiv, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), și sunt exportate în țesuturi periferice unde sunt hidrolizate în acizii grași constituenți și glicerol de către lipoproteina lipază (LPL). Acizii grași neesterificați rezultați (NEFA) pot fi, fie metabolizați
- 15 suplimentar pentru a produce energie, fie reesterificați și depozitați.

- În condiții fiziologice normale, TAG-ul cu densitate de energie rămâne sechestrat în diferite depozite adipoase până când apare o cerere pentru eliberarea acestuia, după care este hidrolizat în glicerol și acizi grași liberi, care sunt apoi eliberați în fluxul sanguin. Acest proces este strict reglementat de acțiunile opuse ale insulinei și ale hormonilor, cum ar fi catecolaminele, care promovează depunerea și mobilizarea depozitelor de TAG în diferite condiții fiziologice. În contextul postprandial, insulina acționează pentru a inhiba lipoliza, limitând astfel eliberarea de energie sub formă de NEFA și asigurând depozitarea adecvată a lipidelor din alimentație în depozite de grăsime. Cu toate acestea, la pacienții cu diabet de tip 2, capacitatea insulinei de a suprima lipoliza este ameliorată, și fluxul de NEFA din adipocite este crescut în mod
- 20 necorespunzător. Acest lucru, la rândul său, are ca rezultat o eliberare crescută a lipidelor în țesuturi, cum ar fi mușchi și ficat. În absența unei cereri de energie, TAG și alți metaboliți lipidici, cum ar fi diacilglicerolul (DAG), se pot acumula și pot provoca o pierdere a sensibilității la insulină (2). Rezistența la insulină în mușchi este caracterizată prin absorbția redusă a glucozei și depozitarea glicogenului, în timp ce în ficat, pierderea semnificativă a insulinei dă naștere unei producții neregulate de glucoză și unei supraproducții de VLDL bogată în TAG, semn distinctiv al diabetului de tip 2 (3). Se consideră că secreția crescută de VLDL îmbogățită cu TAG, așa-numitele particule VLDL1, stimulează producția de lipoproteine mici, dense cu densitate mică (sdLDL), o subfracțiune proaterogenă a LDL care este asociată cu un risc crescut de boli coronariene (4).

- 35 Diacilglicerol aciltransferazele (DGAT) catalizează etapa terminală în sinteza TAG, mai exact, esterificarea unui acid gras cu diacilglicerol rezultând formarea TAG. La mamifere, au fost caracterizate două enzime DGAT (DGAT1 și DGAT2). Deși aceste enzime catalizează aceeași reacție enzimatică, secvențele lor de aminoacizi respective nu au legătură și ele ocupă familii de gene distincte. Șoarecii care au o perturbare a genei care codifică DGAT1 sunt rezistenți la obezitatea indusă prin alimentație și au consum de energie și activitate energetică mari (5). Șoarecii Dgat1-/- prezintă o eliberare postabsorbtivă dereglată a chilomicronilor și acumulează lipide în enterocite (6). Fenotipul favorabil metabolic observat la acești șoareci este sugerat a fi condus de pierderea exprimării DGAT1 în intestin (7). Este important faptul că, în ciuda unui defect la lactație la șoarecii Dgat1-/- femele, aceste animale își păstrează capacitatea de a sintetiza TAG, ceea ce sugerează existența unor enzime suplimentare DGAT. Această observație și izolarea unei a doua DGAT de la ciuperca *Mortierella rammaniana* au condus la identificarea și
- 40 caracterizarea DGAT2 (8)

- DGAT2 este puternic exprimat în ficat și adipos și, spre deosebire de DGAT1, prezintă o specificitate excelentă de substrat pentru DAG (8). Eliminarea genei DGAT2 la rozătoare conduce la o dezvoltare intrauterină defectuoasă, la lipemie severă, la o funcție de barieră cutanată afectată și la moarte post-natală precoce (9). Datorită letalității cauzate de pierderea DGAT2, o mare parte din înțelegerea noastră privind rolul fiziologic al DGAT2 provine din studiile efectuate cu oligonucleotide antisens (ASO) în modele ale bolii metabolice la rozătoare. În acest context, inhibarea DGAT2 hepatic a avut ca rezultat îmbunătățirea profilului lipoproteinelor plasmatic (scăderea colesterolului total și al TAG) și o reducere a încărcăturii lipidice hepatice, care a fost însoțită de o îmbunătățire a sensibilității la insulină și de control al glicemiei la nivelul întregului corp (10-12). Deși mecanismele moleculare care stau la baza acestor observații nu sunt pe deplin elucidate, este clar că suprimarea DGAT2 are ca rezultat o reglare în sens descrescător a expresiei genelor multiple care codifică proteinele implicate în lipogeneză, incluzând proteinele 1c (SREBP1c) de legare a elementului reglator sterol și stearoil CoA-desaturaza 1 (SCD1) (11, 12).
- 50
- 55
- 60

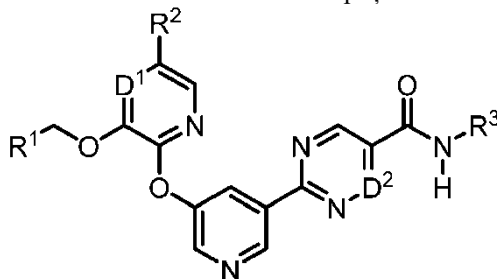
În paralel, sunt induse căile oxidante, după cum reiese din creșterea expresiei genelor, cum ar fi carnitin palmitoil transferaza 1 (CPT1) (11). Rezultatul net al acestor modificări este scăderea nivelurilor de DAG hepatic și a lipidelor TAG, care, la rândul lor, conduc la îmbunătățirea receptivității insulinei în ficat. Mai mult, inhibarea DGAT2 suprimă secreția de TAG VLDL hepatic și reduce nivelurilor de colesterol circulant. În final, nivelurile plasmatice ale apolipoproteinei B (APOB) au fost suprimate, posibil din cauza scăderii aportului de TAG pentru lipidarea proteinei APOB nou sintetizate (10, 12). Efectele benefice ale inhibării DGAT2, atât asupra controlului glicemic, cât și asupra profilului colesterolului din plasmă, sugerează că acest obiectiv ar putea fi valoros în tratamentul bolilor metabolice (11). În plus, observația că suprimarea activității DGAT2 are ca rezultat o acumulare redusă a lipidelor hepatice sugerează că inhibitorii acestei enzime ar putea avea utilitate în tratamentul steatohepatitei nealcoolice (NASH), o boală hepatică predominantă, caracterizată prin depunerea excesului de grăsime în ficat.

În ultimii ani, în literatura de specialitate (13-19) și în cererile de brevet de invenție (WO2013150416, WO2013137628, US20150259323, WO2015077299, WO2016036633, WO2016036638, WO2016036636) au fost raportați mai mulți inhibitori de molecule mici de DGAT.

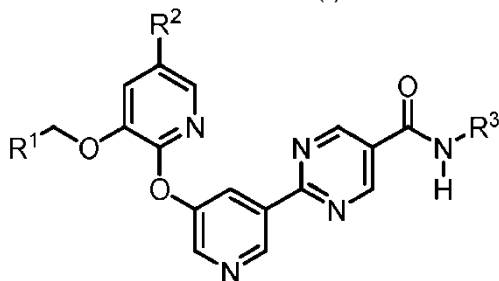
1. Coleman, R. A., și D. G. Mashek. 2011. Chem Rev 111: 6359-6386.
2. Erion, D. M., și G. I. Shulman. 2010. Nat Med 16: 400-402.
3. Choi, S. H., și H. N. Ginsberg. 2011. Trends Endocrinol Metab 22: 353-363.
4. St-Pierre, A. C. și colab. 2005. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 553-559.
5. Smith, S. J. și colab. 2000. Nat Genet 25: 87-90.
6. Buhman, K. K. și colab. 2002. J Biol Chem 277: 25474-25479.
7. Lee, B., A. M. și colab. 2010. J Lipid Res 51:1770-1780.
8. Yen, C. L. și colab. 2008. J Lipid Res 49: 2283-2301.
9. Stone, S. J. și colab. 2004. J Biol Chem 279: 11767-11776.
10. Liu, Y. și colab. 2008. Biochim Biophys Acta 1781: 97-104.
11. Choi, C. S. și colab. 2007. J Biol Chem 282: 22678-22688.
12. Yu, X. X.și colab. 2005. Hepatology 42: 362-371.
13. Qi, J. și colab. J. Lipid. Res. 2012, 53 (6), 1106-16.
14. Wurie, H. R. și colab. FEBS. J. 2012, 279 (17), 3033-47;
15. Kim, M. O. și colab. Biol. Pharm. Bull. 2013, 36 (7), 1167-73
16. Lee, K. și colab. Org. Biomol. Chem. 2013, 11 (5), 849-58
17. Kim, M. O. și colab. Biol. Pharm. Bull. 2014, 37 (10), 1655-1660.
18. Futatsugi, K. și colab. J Med Chem 2015, 58 (18), 7173-85.
19. Imbriglio, J. E. și colab. J. Med. Chem. 2015, 58 (23), 9345-9353.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta cerere se referă la compuși cu Formula (I) și (Ia)



(I)



(Ia)

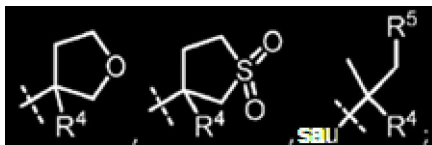
în care

D¹ și D² sunt fiecare, în mod independent, N sau CH₃;

R^1 este H, sau (C_1-C_2) alchil opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, dintre fluor și (C_3-C_6) cicloalchil;

R^2 este H sau fluor;

R^3 este



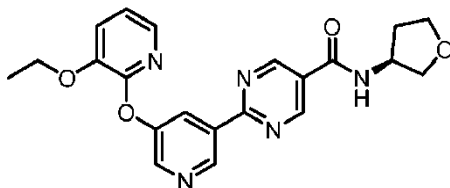
R^4 este H, ciano sau (C_1-C_4) alchil opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, dintre -OH și $-S(O)_2R^6$;

R^5 este H sau -OH; și

R^6 este (C_1-C_4) alchil;

10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un cristal care cuprinde un compus care are structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care includ un compus cu Formula (I) sau (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, prezentă într-o cantitate eficientă terapeutic, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

20 Mai mult, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice care includ un compus cu Formula (I) sau (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, prezentă într-o cantitate eficientă terapeutic, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, și care includ în plus cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent antiinflamator, un agent anti-diabetic și un agent de modulare a colesterolului/lipidelor.

25 În altă variantă de realizare, metoda din prezenta invenție este pentru tratamentul hiperlipidemiei, diabetului de tip I, diabetului zaharat de tip II, diabetului de tip I idiopatic (tip Ib), diabetului autoimun latent la adulți (LADA), diabetului de tip 2 cu debut timpuriu (EOD), diabetului atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabetului tinerilor cu debut la maturitate (MODY), diabetului legat de malnutriție, diabetului gestațional, bolii coronariene, accidentului vascular cerebral ischemic, restenozei după angioplastie, bolii vasculare periferice, claudicației intermitente, infarctului miocardic, dislipidemiei, lipemiei postprandiale, afecțiunii de scădere a toleranței la glucoză (IGT), afecțiunii de scădere a glucozei plasmatice la repaus alimentar, acidozei metabolice, cetozei, artritei, obezității, osteoporozei, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace congestive, hipertrofiei ventriculare stangi, bolii arteriale periferice, retinopatiei diabetice, degenerescenței maculare, cataractei, nefropatiei diabetice, glomerulosclerozei, insuficienței renale cronice, neuropatiei diabetice, sindromului metabolic, sindromului X, sindromului premenstrual, anginei pectorale, trombozei, aterosclerozei, atacurilor ischemice tranzitorii, accidentului vascular cerebral, restenozei vasculare, hiperglicemiei, hiperinsulinemiei, hipertrigliceridemiei, rezistenței la insulină, scăderii metabolismului glucozei, disfuncției erectile, tulburărilor țesutului pielii și conjunctiv, ulcerărilor piciorului și colitei ulcerative, disfuncției endoteliale și complianței vasculare scăzute, hiper apolipoproteinemiei B, bolii Alzheimer, schizofreniei, tulburărilor cognitive, bolii inflamatorii intestinale, colitei ulcerative, bolii Crohn, și sindromului intestinului iritabil, steatohepatitei nealcoolice (NASH), sau al bolii ficatului gras nealcoolic (NAFLD), la oameni.

40 În altă variantă de realizare, metoda reduce hipertensiunea portală, capacitatea de sinteză a proteinelor hepatice, hiperbilirubinemia sau encefalopatia.

45 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de tratament pentru reducerea cu cel puțin un punct în sistemele de notare a gradului de gravitate a bolii ficatului gras nealcoolic sau a steatohepatitei nealcoolice, pentru reducerea nivelului markerilor serici ai activității steatohepatitei nealcoolice, pentru reducerea activității bolii steatohepatitei nealcoolice sau reducerea consecințelor medicale ale steatohepatitei nealcoolice la om, care cuprinde etapa de administrare la un om, care are nevoie de o astfel de reducere a diabetului, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de un compus cu Formula (I) sau (Ia) sau de o sare acceptabilă farmaceutic a

compusului menționat, sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, la un pacient care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă pentru tratarea ficatului gras, a bolii ficatului gras nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice cu fibroză hepatică, a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză, sau a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză și cu carcinom hepatocelular metabolic sau cu boală, afecțiune sau tulburare metabolică legată de metabolism la om, care cuprinde etapa de administrare la un om, care are nevoie de astfel de tratament care cuprinde etapa de administrare la un pacient a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu Formula (I) sau (Ia) sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă pentru tratarea ficatului gras, a bolii ficatului gras nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice cu fibroză hepatică, a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză, sau a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză și cu carcinom hepatocelular metabolic sau cu boală, afecțiune sau tulburare metabolică legată de metabolism la om, care cuprinde etapa de administrare la un om, care are nevoie de astfel de tratament, care cuprinde etapa de administrare la un pacient care are nevoie de astfel de tratament, a unei cantități eficiente terapeutic de două compoziții farmaceutice separate, care cuprind

(i) o primă compoziție care include un compus cu Formula (I) sau (Ia) sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, prezentă într-o cantitate eficientă terapeutic, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic; și

(ii) o a doua compoziție care cuprinde cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent antiinflamator, un agent antidiabetic și un agent de modulare a colesterolului/lipidelor și un agent antidiabetic, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Trebuie înțeles că, atât descrierea generală de mai sus, cât și următoarea descriere detaliată sunt doar exemplificatoare și explicative și nu sunt restrictive pentru invenție, așa cum este revendicată.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 este un model caracteristic de difracție de raze X în pulbere, care arată forma cristalină 1 din Exemplul 1 (Axa verticală: Intensitate (CPS); Axa orizontală: Două theta (grade)).

Figura 2 este un model caracteristic de difracție de raze X în pulbere, care arată forma cristalină 2 din Exemplul 1 (Axa verticală: intensitate (CPS); Axa orizontală: Două theta (grade))

Figura 3 și 4 rezumă efectele administrării orale a Exemplului 1 asupra nivelului de trigliceride plasmatice și, respectiv, hepatice la șobolanii Sprague Dawley hrăniți cu dietă occidentală.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai ușor prin referire la următoarea descriere detaliată a variantelor de realizare exemplificatoare ale invenției și a exemplelor incluse în acestea.

Trebuie să se înțeleagă că această invenție nu este limitată la metode de sinteză specifice de fabricare care, desigur, pot varia. De asemenea, trebuie să se înțeleagă că terminologia utilizată aici este în scopul de a descrie doar variante de realizare particulare și nu se intenționează să fie limitativă. În această specificație și în revendicările care urmează, se va face referire la o serie de termeni care vor fi definiți pentru a avea următoarele semnificații:

Așa cum este utilizat aici în specificație, "o" sau "un" poate însemna una sau mai multe. Așa cum este utilizat aici în revendicare (revendicări), atunci când este utilizat împreună cu cuvântul "care cuprinde", cuvintele "o" sau "un" poate însemna unu sau mai mult decât unu. Așa cum este utilizat aici "altul" poate însemna cel puțin al doilea sau mai mult.

Termenul "aproximativ" se referă la un termen relativ care indică o aproximare de plus sau minus 10% din valoarea nominală la care se referă, într-o variantă de realizare, de plus sau minus 5%, într-o altă variantă de realizare, de plus sau minus 2%. Pentru domeniul acestei dezvăluiri, acest nivel de aproximare este adecvat, cu excepția cazului în care este specificat în mod precis că valoarea necesită un interval mai strâns.

"Compuși", atunci când sunt utilizați aici, includ orice derivat sau variație acceptabilă farmaceutic, selectată dintre izomeri conformaționali (de ex., izomeri cis și trans) și toți izomerii optici (de ex., enantiomeri și diastereomeri), racemici, diastereomerici, și alte amestecuri de astfel de izomeri, precum și solvați, hidrați, izomorfi, polimorfi, tautomeri și forme de sare.

Compușii pot fi administrați sub forma unui "promedicament", adică un compus care este un precursor al medicamentului care, după administrare, eliberează medicamentul *in vivo* printr-un proces chimic sau fiziologic (de ex., un promedicament, la aducerea la pH-ul fiziologic sau la acțiune enzimatică, este transformat în forma de medicament dorită). Promedicamentele exemplificatoare, după scindare, eliberează acidul liber corespunzător, și astfel de reziduuri

hidrolizabile care formează esteri ale compușilor din prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la acelea care au un fragment carboxil în care hidrogenul liber este înlocuit cu (C₁-C₄)alchil, (C₂-C₇)alcanoiloximetil, 1-(alcanoiloxi) etil care are de la 4 până la 9 atomi de carbon, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etil care are de la 5 până la 10 atomi de carbon, alcoxycarboniloximetil care are de la 3 până la 6 atomi de carbon, 1-(alcoxycarboniloxi)etil care are de la 4 până la 7 atomi de carbon, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi) etil care are de la 5 până la 8 atomi de carbon, N-(alcoxycarbonil)aminometil care are de la 3 până la 9 atomi de carbon, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etil care are de la 4 până la 10 atomi de carbon, 3-ftalidil, 4-crotonolactonil, gama-butirolacton-4-il, di-N,N-(C₁-C₂)alchilamino(C₂-C₃)alchil (cum ar fi β-dimetilaminoetil), carbamoil-(C₁-C₂)alchil, N,N-di(C₁-C₂)alchilcarbamoil-(C₁-C₂)alchil și piperidino-, pirolidino- sau morfolino (C₂-C₃)alchil. Așa cum este utilizat aici, un vârf de săgeată "



" sau linie ondulată "



" indică un punct de atașare a unui substituent la o altă grupare.

Prin "alchil" se înțelege hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau hidrocarbură saturată cu catenă ramificată. Exemple de astfel de grupări alchil (presupunând că lungimea indicată include exemplul particular) sunt metil, etil, propil, izopropil, butil, sec-butil, butil terțiar, izobutil, pentil, izopentil, neopentil, pentil terțiar, 1-metilbutil, 2- metilbutil, 3-metilbutil, hexil, izohexil, heptil și octil.

Termenul "aril" înseamnă un sistem carbociclic aromatic care conține unu, două sau trei cicluri, în care astfel de cicluri pot fi fuzionate. Dacă ciclurile sunt fuzionate, unul dintre cicluri trebuie să fie complet nesaturat, și ciclul (ciclurile) fuzionat poate fi complet saturat, parțial nesaturat sau complet nesaturat. Termenul "fuzionat" înseamnă că este prezent un al doilea ciclu (adică atașat sau format) care are doi atomi adiacenți în comun (adică împărțiți) cu primul ciclu. Termenul "fuzionat" este echivalent cu termenul "condensat". Termenul "aril" cuprinde radicali aromatici, cum ar fi fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, bifenil, benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onil, 2,3-dihidro-1H indenil, și 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil.

"Cicloalchil" se referă la un ciclu nearomatic care este complet hydrogenat care are unu, două sau trei cicluri, în care astfel de cicluri pot fi fuzionate, în care fuziunea este definită mai sus. Cicloalchil include, de asemenea, structuri biciclice care pot fi punte sau spirociclice în natură, fiecare ciclu individual din biciclu variind de la 3 până la 8 atomi. Exemple de astfel de cicluri carbociclice includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

Termenul "heteroaril" înseamnă un sistem carbociclic aromatic, care conține unu, doi, trei sau patru heteroatomi selectați, în mod independent, dintre oxigen, azot și sulf, și care are unu, două sau trei cicluri, în care astfel de cicluri pot fi fuzionate, în care fuziunea este definită mai sus. Termenul "heteroaril" include, dar nu este limitat la furil, tienil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, izoxazolil, izotiazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, piridiazinil, pirimidinil, pirazinil, piridin-2(1H)-onil, piridazin-2(1H)-onil, pirimidin-2(1H)-onil, pirazin-2(1H)-onil, imidazo[1,2-a]piridinil, pirazolo[1,5-a]piridinil, 5,6,7,8-tetrahidroizochinolinil, 5,6,7,8-tetrahidrochinolinil, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b] piridinil, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridinil, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolil, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolil, 5,6-dihidro-4H-pirol[1,2-b]pirazolil, 6,7-dihidro-5H-pirol[1,2-b][1,2,4]triazolil, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinil, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolil și 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolil.

Trebuie să se înțeleagă că, dacă un fragment carbociclic sau heterociclic poate fi legat sau atașat în alt mod la un substrat indicat prin atomi diferiți din ciclu, fără a indica un punct specific de atașare, atunci toate punctele potențiale sunt posibile, fie printr-un atom de carbon, fie, de exemplu, printr-un atom de azot trivalent. De exemplu, termenul "piridil" înseamnă 2-, 3- sau 4-piridil, termenul "tienil" înseamnă 2- sau 3-tienil, și așa mai departe.

"Pacient" se referă la animale cu sânge cald, cum ar fi, de exemplu, porci de guineea, șoareci, șobolani, gerbile, pisici, iepuri, câini, bovine, capre, oi, cai, maimuțe, cimpanzei și oameni.

Prin "acceptabil farmaceutic" se înțelege că substanța sau compoziția trebuie să fie compatibilă chimic și/sau toxicologic cu celelalte ingrediente care cuprind o formulare, și/sau cu mamiferul tratat cu aceasta.

Așa cum este utilizat aici, expresiile "solvent inert de reacție" și "solvent inert" se referă la un solvent sau la un amestec al acestuia care nu interacționează cu materiile prime, reactivii, intermediarii sau produsele într-un mod care afectează negativ randamentul produsului dorit.

Așa cum este utilizat aici, termenul "selectivitate" sau "selectiv" se referă la un efect mai mare al unui compus într-un prim test, în comparație cu efectul aceluiași compus într-un al doilea test. De exemplu, în compușii "selectivi intestinal", primul test este pentru timpul de înjumătățire al compusului din intestin și al doilea test este pentru timpul de înjumătățire al compusului în ficat.

"Cantitate eficientă terapeutică" înseamnă o cantitate dintr-un compus din prezenta invenție care (i) tratează sau previne boala, afecțiunea sau tulburarea particulară, (ii) atenuează, ameliorează sau elimină unu sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii, sau tulburării particulare, sau (iii) previne sau întârzie debutul unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării particulare descrise aici.

Termenul "tratare", "a trata" sau "tratament", așa cum este utilizat aici, include, atât tratament preventiv, adică profilactic, cât și tratament paliativ, adică atenuează, ameliorează sau încetinește progresia bolii (sau afecțiunii) pacientului, sau a oricărei leziuni tisulare asociată cu boala.

Compușii din prezenta invenție pot conține centre asimetrice sau chirale și, prin urmare, există în diferite forme stereoizomerice. Dacă nu se specifică altfel, se intenționează ca toate formele stereoizomerice ale compușilor din prezenta invenție, precum și amestecurile acestora, incluzând amestecurile racemice, să facă parte din prezenta invenție. În plus, prezenta invenție cuprinde toți izomerii geometrici și de poziție. De exemplu, dacă un compus din prezenta invenție încorporează o dublă legătură sau un ciclu fuzionat, ambele forme *cis*- și *trans*-, precum și amestecurile, sunt incluse în sfera de întindere a invenției.

Compușii chirali din invenție (și precursorii chirali ai acestora) pot fi obținuți în formă îmbogățită enantiomeric folosind cromatografie, de obicei, cromatografie de lichid de înaltă presiune (HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC), pe o rășină cu o fază staționară asimetrică și cu o fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei, heptan sau hexan, care conține de la 0 până la 50% izopropanol, de obicei, de la 2 până la 20%, și de la 0 până la 5% dintr-o alchilamină, de obicei, 0,1% dietilamină (DEA) sau izopropilamină. Concentrarea eluantului conduce la obținerea amestecului îmbogățit.

Amestecurile diastereoizomerice pot fi separate în diastereoizomerii lor individuali pe baza diferențelor lor fizico-chimice, prin metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu, cum ar fi prin cromatografie și/sau cristalizare fracționată. Enantiomerii pot fi separați prin transformarea amestecului enantiomeric într-un amestec diastereoizomeric prin reacția cu un compus optic activ adecvat (de ex., un auxiliar chiral, cum ar fi un alcool chiral sau clorură acidă Mosher), prin separarea diastereoizomerilor și transformarea (de exemplu, prin hidrolizare) diastereoizomerilor individuali în enantiomerii puri corespondenți. Enantiomerii pot fi, de asemenea, separați prin utilizarea unei coloane HPLC chirale. În mod alternativ, stereoizomerii specifici pot fi sintetizați utilizând o materie primă optic activă, prin sinteză asimetrică utilizând reactivi optic activi, substraturi, catalizatori sau solvenți, sau prin transformarea unui stereoizomer în celălalt prin transformare asimetrică.

Dacă compușii din prezenta invenție au doi sau mai mulți centrii stereogeni și stereochimia absolută sau relativă este dată în denumire, desemnările R și S se referă la fiecare centru stereogen în ordine numerică crescătoare (1, 2, 3 etc.) conform schemelor convenționale de numere IUPAC pentru fiecare moleculă. Dacă compușii din prezenta invenție au unu sau mai mulți centrii stereogeni și nu este dată nicio stereochimie în denumire sau structură, se înțelege că denumirea sau structura se intenționează să cuprindă toate formele compusului, incluzând forma racemică.

Compușii din această invenție pot conține duble legături de tip olefină. Dacă sunt prezente astfel de legături, compușii din invenție există ca configurații *cis* și *trans* și ca amestecuri ale acestora. Termenul "cis" se referă la orientarea a doi substituenți unul față de celălalt și la planul ciclului (fie ambii "în sus", fie ambii "în jos"). În mod analog, termenul "trans" se referă la orientarea a doi substituenți unul față de celălalt și la planul ciclului (substituenții fiind pe laturile opuse ale ciclului).

Este posibil, de asemenea, ca intermediarii și compușii din prezenta invenție să existe în diferite forme tautomerice, și toate aceste forme să fie incluse în sfera de întindere a invenției. Termenul "tautomer" sau "formă tautomerică" se referă la izomerii structurali de diferite energii care sunt interconvertibile *prin intermediul* unei bariere de energie scăzută. De exemplu, tautomerii de proton (cunoscuți și sub denumirea de tautomeri prototropi) includ interconversii *prin intermediul* migrării unui proton, cum ar fi izomerizările ceto-enol și imină-enamină.

Tautomerii de valență includ interconversii prin reorganizarea unora dintre electronii care leagă.

Sunt incluși în sfera de întindere a compușilor revendicați în prezenta invenție toți stereoizomerii, izomerii geometrice și formele tautomerice ale compușilor cu formula (I), incluzând compușii care prezintă mai mult decât un tip de izomerism, și amestecurile unuia sau mai multora dintre aceștia. De asemenea, sunt incluse sărurile de adiție acidă sau bazică, în care contraionul este optic activ, de exemplu, D-lactat sau L-lizină, sau racemic, de exemplu, DL-tartrat sau DL-arginină.

Prezenta invenție include toți compușii marcați izotopic acceptabili farmaceutic cu Formula (I), în care unu sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu atomi care au același număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă găsit de obicei în natură.

Exemple de izotopi adecvați pentru includerea în compușii din invenție, includ izotopi de hidrogen, cum ar fi ^2H și ^3H , carbon, cum ar fi ^{11}C , ^{13}C și ^{14}C , clor, cum ar fi ^{36}Cl , fluor, cum ar fi ^{18}F , iod, cum ar fi ^{123}I , ^{124}I și ^{125}I , azot, cum ar fi ^{13}N și ^{15}N , oxigen, cum ar fi ^{15}O , ^{17}O și ^{18}O , fosfor, cum ar fi ^{32}P și sulf, cum ar fi ^{35}S .

Anumiți compuși marcați izotopic cu Formula (I), de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studii de distribuție a medicamentului și/sau substratului în țesut. Izotopii radioactivi tritium, adică ^3H și carbon-14, adică ^{14}C , sunt deosebit de utili în acest scop, având în vedere ușurința de încorporare a lor și mijloacele gata de detectare.

Substituirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, adică ^2H , poate conduce la obținerea anumitor avantaje terapeutice rezultate dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, timp crescut de înjumătățire *in vivo*, sau necesitatea de dozare redusă și, prin urmare, poate fi preferată în unele circumstanțe.

Substituirea cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O și ^{13}N , poate fi utilă în studiile de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorilor de substrat.

Compușii cu formula (I) marcați izotopic pot fi preparați, în general, prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu, sau prin procedee analoage celor descrise în Exemple și Preparate din prezenta, utilizând un reactiv marcat izotopic adecvat în locul reactivului nemarcat folosit anterior.

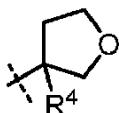
Compușii din prezenta invenție pot fi izolați și utilizați *ca atare* sau, atunci când este posibil, sub forma sării sale acceptabile farmaceutic. Termenul "săruri" se referă la săruri anorganice și organice ale unui compus din prezenta invenție. Aceste săruri pot fi preparate *in situ* în timpul izolării și purificării finale ale unui compus, sau prin tratarea separată a compusului cu un acid sau cu o bază organică sau anorganică adecvată, și izolarea sării astfel formate. Acizii, care sunt utilizați pentru a prepara sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic ale compușilor bazici menționați mai sus din această invenție, sunt cei care formează săruri de adiție acidă netoxice, (adică, săruri care conțin anioni acceptabili farmacologic, cum ar fi sărurile clorhidrat, bromhidrat, iodhidrat, nitrat, sulfat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, acetat, lactat, citrat, citrat acid, tartrat, bitartrat, succinat, maleat, fumarat, gluconat, zaharat, benzoat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, naftilat, mesilat, glucoheptonat, lactobionat, laurilsulfonat, hexafluorofosfat, benzen sulfonat, tosilat, formiat, trifluoracetat, oxalat, besilat, palmitat, pamoat, malonat, stearat, laurat, borat, p-toluensulfonat și pamoat (adică, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoat))).

Invenția se referă, de asemenea, la săruri de adiție bazică ale compușilor din prezenta invenție. Bazele chimice, care pot fi utilizate ca reactivi pentru a prepara săruri de baze acceptabile farmaceutic ale compușilor din prezenta invenție care sunt de natură acidă, sunt cele care formează săruri de baze netoxice cu astfel de compuși. Astfel de săruri de baze netoxice includ, dar nu sunt limitate la cele derivate din astfel de cationi acceptabili farmacologic, cum ar fi cationi de metale alcaline (*de ex.*, litiu, potasiu și sodiu) și cationi de metale alcalino-pământoase (*de ex.*, calciu și magneziu), amoniu sau săruri de adăugare a aminei solubile în apă, cum ar fi N-metilglucamină-(meglumină), tetrametilamoniu, tetraetilamoniu, metilamină, dimetilamină, trimetilamină, trietilamină, etilamină și alcanolamoniu inferior, și alte săruri de baze ale aminelor organice acceptabile farmaceutic. Vezi de ex. Berge și colab. *J. Pharm. Sci.* **66**, 1-19 (1977).

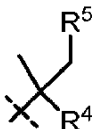
Anumiți compuși din prezenta invenție pot exista în mai multe forme cristaline (denumite, în general, "polimorfi"). Polimorfii pot fi preparați prin cristalizare în diferite condiții, de exemplu, utilizând diferiți solvenți sau diferite amestecuri de solvenți pentru recristalizare; cristalizarea la diferite temperaturi; și/sau diferite moduri de răcire, variind de la răcire foarte rapidă la cea foarte lentă în timpul cristalizării. Polimorfii pot fi, de asemenea, obținuți prin încălzirea sau topirea compusului din prezenta invenție, urmată de o răcire treptată sau rapidă. Prezența polimorfilor

poate fi determinată prin spectroscopie RMN cu sondă solidă, spectroscopie IR, calorimetrie de scanare diferențială, difracție de raze X în pulbere, sau prin astfel de alte tehnici.

Intr-o variantă de realizare, R³ este



5 Intr-o altă variantă de realizare, R³ este



Intr-o altă variantă de realizare, R¹ este metil.

Intr-o altă variantă de realizare, R⁴ este H, -CH₂OH sau ciano.

Intr-o altă variantă de realizare, compusul este

10 (S)-2-(5-((3-Etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

N-(2-cianopropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

15 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

20 (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă;

25 (S)-2-(5-((3-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

3-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă;

30 N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-3-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă;

N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

35 (R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă; sau

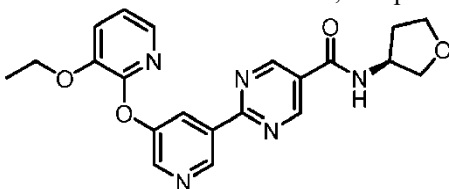
(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă variantă de realizare, compusul este:

40 (R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă; sau

45 (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă variantă de realizare, compusul cu Formula (I) sau (Ia) sau o sare a compusului este prezent într-o compoziție farmaceutică într-o cantitate eficientă terapeutic, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

5 Intr-o altă variantă de realizare, compoziția include în plus cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent antiinflamator, un agent antidiabetic și un agent de modulare a colesterolului/lipidelor.

Intr-o variantă de realizare, metoda pentru tratamentul diabetului include administrarea unei cantități eficiente de compus din prezenta invenție sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului menționat, la un pacient care are nevoie de aceasta.

10 În altă variantă de realizare, metoda de tratare a unei boli, afecțiuni sau tulburări metabolice sau legate de metabolism include etapa de administrare la un pacient a unei cantități eficiente terapeutic de un compus din prezenta invenție sau de o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat.

15 Intr-o altă variantă de realizare, metoda pentru tratarea unei afecțiuni selectate din grupul constând din hiperlipidemie, diabet de tip I, diabet zaharat de tip II, diabet de tip I idiopatic (tip Ib), diabet autoimun latent la adulți (LADA), diabet de tip 2 cu debut timpuriu (EOD), diabet atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabet al tinerilor cu debut la maturitate (MODY), diabet legat de malnutriție, diabet gestațional, boală coronariană, accident vascular cerebral ischemic, restenoză după angioplastie, boală vasculară periferică, claudicație intermitentă, infarct miocardic (de ex., necroză și apoptoză), dislipidemie, lipemie postprandială, scăderea toleranței la glucoză (IGT), afecțiunii de scădere a glucozei plasmatice la repaus alimentar, acidoză metabolică, cetoză, artrită, obezitate, osteoporoză, hipertensiune, insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie ventriculară stângă, boală arterială periferică, retinopatie diabetică, degenerescență maculară, cataractă, nefropatie diabetică, glomeruloscleroză, insuficiență renală cronică, neuropatie diabetică, sindrom metabolic, sindrom X, sindrom premenstrual, boală coronariană, angină pectorală, tromboză, ateroscleroză, infarct miocardic, atacuri ischemice tranzitorii, accident vascular cerebral, restenoză vasculară, hiperglicemie, hiperinsulinemie, hiperlipidemie, hipergliceridemie, rezistență la insulină, metabolism scăzut al glucozei, afecțiuni de toleranță scăzută la glucoză, afecțiunii de scădere a glucozei plasmatice la repaus alimentar, obezitate, disfuncție erectilă, tulburări ale țesutului pielii și conjunctiv, ulceratii ale piciorului și colită ulcerativă, disfuncție endotelială și complianță vasculară scăzută, hiper apohipoproteinemie B, Alzheimer, schizofrenie, tulburări cognitive, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, boala Crohn, și sindromul intestinului iritabil, steatohepatită nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD), include administrarea unei cantități eficiente dintr-un compus conform prezentei invenții sau a unei sări acceptabile farmaceutic a compusului menționat.

35 Intr-o altă variantă de realizare, metoda de tratare a unei boli, afecțiuni sau tulburări metabolice sau legate de metabolism include etapa de administrare la un pacient, care are nevoie de astfel de tratament, a două compoziții farmaceutice separate, care cuprind

40 (i) o primă compoziție conform prezentei invenții; și
(ii) o a doua compoziție care cuprinde cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent anti-obeziitate și un agent antidiabetic, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o încă altă variantă de realizare, metoda din prezenta invenție este realizată atunci când prima compoziție menționată și a doua compoziție menționată sunt administrate simultan.

45 În încă o altă variantă de realizare, metoda din prezenta invenție este realizată atunci când prima compoziție și a doua compoziție menționate sunt administrate succesiv și în orice ordine.

Intr-o variantă de realizare, atunci când sunt administrate două compoziții, prima compoziție și a doua compoziție sunt administrate simultan. În altă variantă de realizare, prima compoziție și a doua compoziție sunt administrate succesiv și în orice ordine.

50 Compușii din prezenta invenție pot fi sintetizați prin căi de sinteză care includ procese analoage celor bine cunoscute în domeniul chimiei, în special, în lumina descrierii conținute aici. Materiile prime sunt disponibile, în general, din surse comerciale, cum ar fi Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) sau sunt preparate cu ușurință folosind metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu (de ex., preparate prin metode descrise în general în Louis F. Fieser și Mary Fieser, Reactivi pentru sinteza organică, v. 1-19, Wiley, New York (ed. 1967-1999.), sau Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluzând suplimente (de asemenea, disponibile online *via* baza de date Beilstein)). Mulți dintre compușii utilizați aici, sunt inrudiți sau sunt derivați din compuși în care există un interes științific mare și necesități comerciale și, în consecință, mulți astfel de compuși sunt disponibili comercial sau sunt raportați
60 în literatura de specialitate, sau sunt ușor de preparat din alte substanțe disponibile în mod obișnuit, prin metode care sunt raportate în literatura de specialitate.

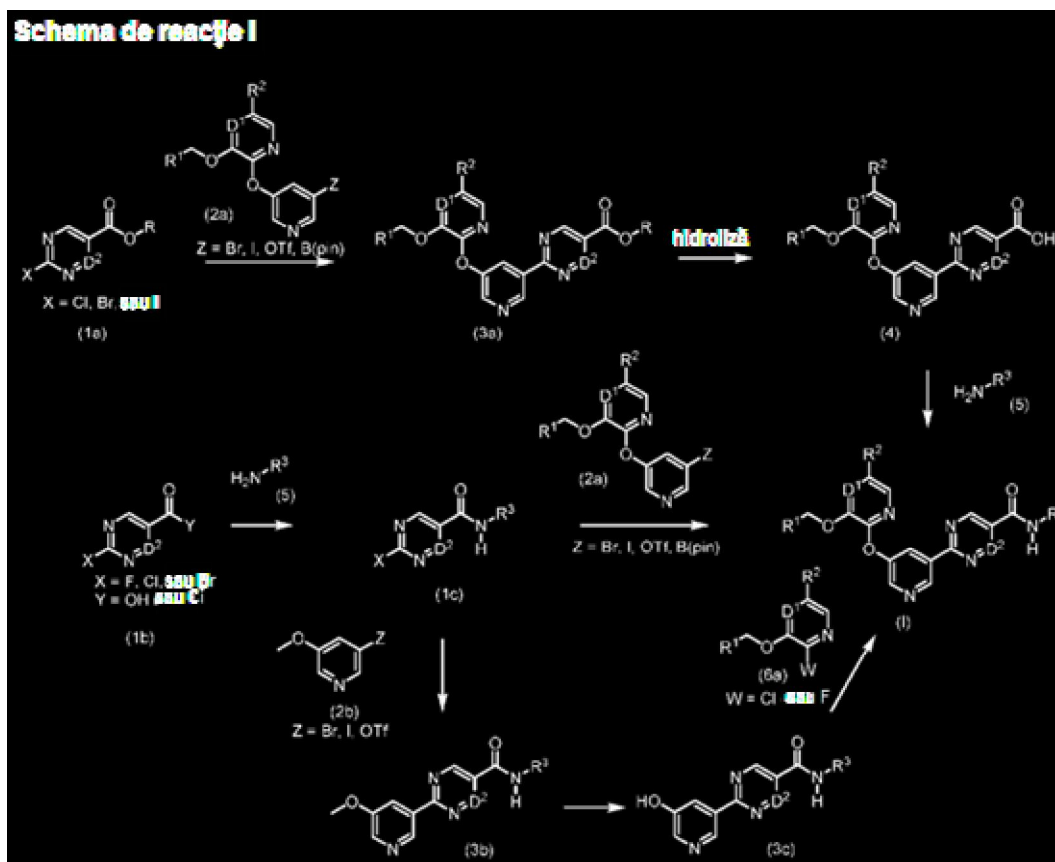
Pentru scopuri ilustrative, schemele de reacție reprezentate mai jos oferă căi potențiale pentru sintetizarea compușilor din prezenta invenție, precum și intermediari cheie. Pentru o descriere mai detaliată a etapelor individuale de reacție, vezi secțiunea Exemple de mai jos. Specialiștii în domeniu vor aprecia că pot fi utilizate alte căi de sinteză pentru a sintetiza compușii inventivi. Deși materiile prime și reactivii specifici sunt discutați mai jos, alte materii prime și reactivi pot fi ușor substituiți pentru a se obține o varietate de derivați și/sau condiții de reacție. În plus, mulți dintre compușii preparați prin metodele descrise mai jos pot fi modificați în plus, în lumina acestei dezvăluiri, utilizând reacții chimice convenționale bine cunoscute specialiștilor în domeniu.

La prepararea compușilor cu Formula I, se observă că unele dintre metodele de preparare utile pentru prepararea compușilor descriși aici pot necesita protejarea funcționalității la distanță (de ex., amină primară, amină secundară, carboxil în precursori de Formula I). Necesitatea unei astfel de protejări va varia în funcție de natura funcționalității la distanță și de condițiile metodelor de preparare. Nevoia unei astfel de protejări este ușor determinată de către un specialist în domeniu. Utilizarea unor astfel de metode de protejare/deprotejare este, de asemenea, în competența specialiștilor din domeniu. Pentru o descriere generală a grupărilor protectoare și a utilizării acestora, vezi T.W. Greene, Grupări protectoare în sinteza organică, John Wiley & Sons, New York, 1991.

De exemplu, anumiți compuși conțin amine primare sau funcționalități ale acidului carboxilic care pot interfera cu reacțiile în alte situsuri ale moleculei dacă sunt lăsate neprotejate. În consecință, astfel de funcționalități pot fi protejate de o grupare protectoare adecvată care poate fi îndepărtată într-o etapă ulterioară. Grupările protectoare adecvate pentru protejarea aminei și a acidului carboxilic includ acele grupe protectoare utilizate în mod obișnuit în sinteza peptidelor (cum ar fi *N*-t-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz), și 9-fluorenilmetilenoxicarbonil (Fmoc) pentru amine, și alchil inferior sau esteri benzilici pentru acizi carboxilici) care, în general, nu sunt reactive chimic în condițiile de reacție descrise, și pot fi îndepărtate, în mod obișnuit, fără modificarea chimică a altor funcționalități în compușii cu Formula I și Ia.

Schemele de reacție descrise mai jos se intenționează să furnizeze o descriere generală a metodologiei utilizate pentru prepararea compușilor din prezenta invenție. Unii dintre compușii din prezenta invenție conțin un singur centru chiral. În schemele următoare, metodele generale de preparare a compușilor sunt prezentate, fie în formă racemică, fie în formă îmbogățită enantiomeric. Va fi evident pentru un specialist în domeniu că toate transformările de sinteză pot fi realizate într-o manieră exact similară, indiferent dacă materialele sunt îmbogățite enantiomeric sau sunt racemice. Mai mult, rezoluția la materialul optic activ dorit poate avea loc în orice moment dorit al etapei, utilizând metode bine cunoscute, cum ar fi așa cum este descris aici și în literatura de chimie.

În schemele de reacție I și II, variabilele D^1 , D^2 , R^1 , R^2 și R^3 sunt așa cum este descris în rezumat, cu excepția cazului în care este menționat altfel. Variabila R este metil sau etil. Schema de reacție I prezintă procedurile generale care pot fi utilizate pentru a se obține compuși din prezenta invenție care au Formula (I).



Compușii cu Formula (I) pot fi sintetizați pornind de la intermediari adecvați, prin metode descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monatsh Chem, 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Res. Dev. 2014, 18, 1145-1152; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973; Org. Lett., 2011, 13, 1840-1843; Reacții de cuplare încrucișată catalizate cu metale, și mai mult, Wiley-VCH, Weinheim, Germania, 2014, 3, 995; Aplicații de cataliză cu metale de tranziție în descoperirea și dezvoltarea medicamentelor, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, SUA, 2012, 3, 97. Intermediarii (1a) și (1b) sunt disponibili comercial și/sau pot fi preparați prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, intermediarii (1a) și (1b) pot fi sintetizați prin metode descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: J. Med. Chem. 2000, 43, 3995; Org. Proc. Rez. Dev. 2010, 14, 936. Intermediarii (2a) și (2b) sunt disponibili comercial sau sunt descriși în literatura de specialitate, și pot fi preparați prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, incluzând pe cele descrise mai jos (Schema de reacție II).

Intermediarul (3a) poate fi preparat din intermediarii (1a) și (2a) printr-o reacție de cuplare mediată de un metal de tranziție. Una dintre halogenurile (1a) sau (2a) poate fi transformată într-un reactiv organometalic, cum ar fi un acid boronic, zincat, stanan sau derivat Grignard, folosind metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Reactivul organometalic rezultat poate fi apoi reacționat cu celălalt intermediar de halogenură într-o reacție de cuplare încrucișată catalizată de un metal de tranziție. Preferabil, intermediarul (2a) este transformat într-un zincat și este cuplat cu intermediarul (1a) folosind un catalizator de paladiu sau nichel într-un solvent inert de reacție, cum ar fi toluen, 1,2-dimetoxietan, dioxan, DMSO, DMF sau THF, în prezența unui ligand adecvat și a unei baze, cum ar fi sodiu, potasiu sau terț-butoxid de litiu, sau carbonat de cesiu, la o temperatură cuprinsă între 10°C și 130°C, prin metodele descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monatsh Chem, 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Rez. Dev. 2014, 18, 1145-1152 sau prin alte metode cunoscute specialiștilor în domeniu.

30 Intermediarul (4) poate fi preparat din ester (3a) printr-o reacție de hidroliză în condiții bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Preferabil, intermediarul (3a, R = metil sau etil) este tratat cu o bază apoasă, cum ar fi hidroxid de sodiu, hidroxid de litiu sau hidroxid de potasiu, într-un solvent adecvat sau într-un amestec de solvenți format din apă, metanol și/sau THF, la o temperatură cuprinsă între 20°C și 60°C.

Compușii cu Formula (I) pot fi preparați din acid (4) și amină (5) în condiții de formare a amidelor bine cunoscute specialiștilor în domeniu, utilizând reactivi de cuplare, cum ar fi anhidrida acidului propan fosfonic (T₃P), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfat de benzotriazo-1-iloxtris(dimetilamino)fosfoniu (BOP), 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu hexafluorofosfat metanaminu (HATU), clorură de oxalil, *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-fosfat de hexafluor tetrametiluroniu (HBTU), clorură de 2-clor-1,3-dimetilimidazolinium (DMC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă (EDCI) sau 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) într-un solvent inert de reacție, cum ar fi acetonitril, diclorometan (DCM), DMF, DMSO sau THF, în prezența unei baze cum ar fi trietilamină, *N*-metil-morfolină sau *N,N*-diizopropiletilamină la o temperatură cuprinsă între 10°C și 90°C, preferabil, între 20°C și 65°C.

În mod alternativ, compușii cu Formula (I) pot fi preparați printr-o secvență în două etape din intermediar (1b) și amină (5) printr-o reacție de cuplare amidică pentru a se obține intermediarul (1c), urmată de o reacție de cuplare mediată de metal cu halogenură de aril (2a). Preferabil, intermediarul (1c) este preparat din clorură acidă (1b, Y = Cl) și amină (5) în prezența unei baze, cum ar fi trietilamina sau *N,N*-diizopropiletilamină, într-un solvent inert de reacție, cum ar fi diclorometan, la o temperatură cuprinsă între -20°C până la 30°C, preferabil, între -20°C și 0°C. În mod alternativ, intermediarul (1c) poate fi preparat din acid (1b, Y = OH) și amină (5) în prezența unui reactiv de cuplare amidică, cum ar fi anhidrida acidului propan fosfonic (T₃P), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfat de benzotriazo-1-iloxtris(dimetilamino)fosfoniu (BOP), 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu hexafluorofosfat metanaminu (HATU), *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-fosfat de hexafluor tetrametiluroniu (HBTU), clorură de 2-clor-1,3-dimetilimidazolinium (DMC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă (EDCI) sau 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) într-un solvent de reacție inert, cum ar fi acetonitril, diclorometan, DMF, DMSO sau THF, în prezența unei baze, cum ar fi trietilamină, *N*-metil-morfolină sau *N,N*-diizopropiletilamină, la o temperatură cuprinsă între 10°C și 90°C. Compușii cu Formula (I) pot fi apoi preparați din halogenuri (1c) și (2a) printr-o reacție de cuplare mediată de un metal de tranziție. Una dintre halogenuri (1c) sau (2a) poate fi transformată într-un reactiv organometalic, cum ar fi un acid boronic, zincat, stanan sau derivat Grignard, utilizând metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Reactivul organometalic rezultat poate fi apoi reacționat cu celălalt intermediar de halogenură printr-o reacție de cuplare încrucișată catalizată de un metal de tranziție. Preferabil, intermediarul (2a) este transformat într-un zincat și este cuplat cu intermediarul (1c) folosind un catalizator de paladiu sau nichel într-un solvent inert de reacție, cum ar fi toluen, 1,2-dimetoxietan, dioxan, DMSO, DMF sau THF, în prezența unui ligand adecvat și a unei baze, cum ar fi sodiu, potasiu sau terț-butoxid de litiu sau carbonat de cesiu, la o temperatură cuprinsă între 10°C și 130°C prin metodele descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monatsh Chem, 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Rez. Dev. 2014, 18, 1145-1152 sau prin alte metode cunoscute specialiștilor în domeniu.

În mod alternativ, compușii cu Formula (I) pot fi preparați din intermediarul (1c) printr-o secvență în trei etape care implică adăugarea de halogenură de heteroaril (2b) urmată de demetilare și adăugare de halogenură de aril (6a). Intermediarul (3b) poate fi preparat prin reacția de cuplare mediată de metalul de tranziție pornind de la halogenuri (1c) și (2b). Una dintre halogenuri (1c) sau (2b) poate fi transformată într-un reactiv organometalic, cum ar fi acid boronic, zincat, stanan sau derivați Grignard, utilizând metode bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Reactivul organometalic rezultat poate fi apoi reacționat cu celălalt intermediar de halogenură printr-o reacție de cuplare încrucișată catalizată de un metal de tranziție. Preferabil, intermediarul (2b) este transformat într-un zincat și este cuplat cu intermediarul (1c) folosind un catalizator de paladiu sau nichel într-un solvent inert de reacție, cum ar fi toluen, 1,2-dimetoxietan, dioxan, DMSO, DMF sau THF, în prezența unui ligand adecvat și a unei baze, cum ar fi sodiu, potasiu sau terț-butoxid de litiu sau carbonat de cesiu, la o temperatură cuprinsă între 10°C și 130°C prin metodele descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: J. Med. Chem., 2007, 50, 2990-3003; Monatsh Chem, 2012, 143, 1575-1592; J. Med. Chem., 2011, 54, 6342-6363; Org. Proc. Rez. Dev. 2014, 18, 1145-1152 sau prin alte metode cunoscute specialiștilor în domeniu. Intermediarul (3c) poate fi preparat din intermediarul (3b) prin demetilare folosind acizi hidrohalogenați, cum ar fi acid bromhidric, baze, cum ar fi hidroxid de sodiu sau alcool de sodiu, tribromură de bor, tiol, sau prin alte metode cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, demetilarea poate fi realizată prin metode descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: Arch Pharm Res 2008, 31, 305-309; Tetrahedron, 2005, 61, 7833-7863; Grupări protectoare în sinteza organică, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, SUA, 2007, 370-382. Compușii cu Formula (I) pot fi apoi preparați din halogenură de heteroaril (6a) printr-o reacție de substituție aromatică nucleofilă cu alcool (3c) într-un solvent inert de reacție, cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO), *N,N*-dimetilformamidă (DMF), acetonitril sau

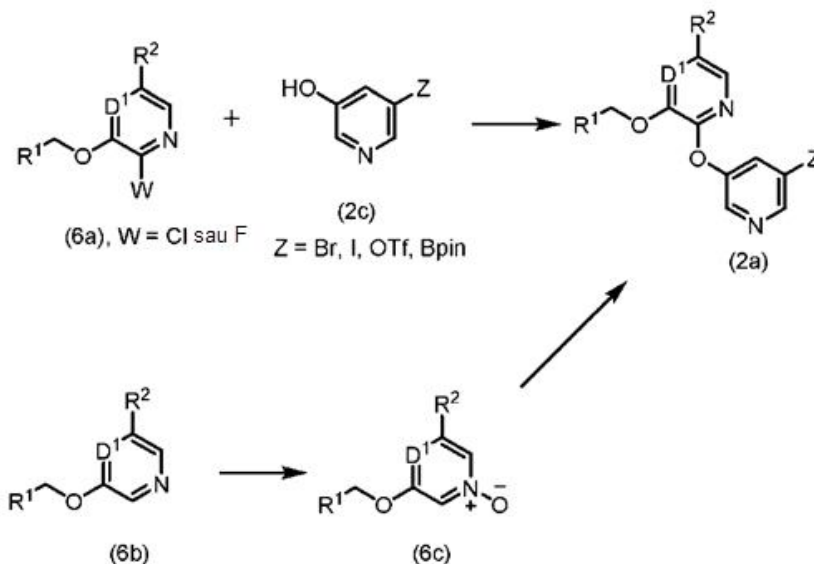
tetrahidrofuran (THF), în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonat de cesiu, trietilamină (TEA) sau *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA), la o temperatură cuprinsă între 20°C și 160°C. Preferabil, intermediarii (6a) și (3c) reacționează în DMSO, THF sau acetonitril în prezența trietilaminei sau *N,N*-diizopropiletilaminei, la o temperatură cuprinsă între 100°C și 160°C pentru

5

a se obține compuși cu Formula (I) prin metode descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: Tetrahedron 2005, 62 6000-6005, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(7), 3036-3059.

Schema de reacție II prezintă sinteza intermediarilor (2a).

Schema de reacție II



Intermediarii (6a), (6b) și (2c) sunt disponibili comercial sau sunt descriși în literatura de specialitate, și pot fi preparați prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu. Intermediarul (2a) poate fi sintetizat prin reacția de substituție nucleofilă aromatică a halogenurii de heteroaril (6a) cu hidroxipiridină (2c) într-un solvent inert de reacție, cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO), *N,N*-dimetilformamidă (DMF), acetonitril, *N*-metil-2-pirolidinonă (NMP) sau tetrahidrofuran (THF), în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonat de cesiu, carbonat de potasiu, trietilamină (TEA) sau *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA), la o temperatură cuprinsă între 20°C și 160°C. Preferabil, intermediarii (6a) și (2c) reacționează în DMSO, NMP sau acetonitril în prezența trietilaminei sau *N,N*-diizopropiletilaminei, la o temperatură cuprinsă între 100°C și 160°C pentru a se obține intermediarul (2a), folosind metode descrise în literatura de specialitate, cum ar fi: Tetrahedron 2005, 62 6000-6005, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(7), 3036-3059. În mod alternativ, intermediarul (2a) poate fi sintetizat prin formarea eterului promovată de metalul de tranziție între un partener de cuplare hidroxi-aromatic (2c) și o halogenură aromatică (6a), utilizând metode cum ar fi cele descrise în: Advanced Synthesis & Catalysis, 2011, 353, 3403-3414; Chemistry - A European Journal, 2015, 21, 8727-8732; Synlett 2012, 23, 101; J. Org. Chem. 2009, 74, 7187; Org. Lett. 2007, 9, 643; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9943; J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8146; J. Org. Chem. 2008, 73, 284; Org. Lett. 2002, 4, 973. Materiile prime adecvate (6a) și (2c) pot fi tratate cu o sare metalică, cum ar fi clorură de cupru (I), bromură de cupru (I) sau iodură de cupru (I), și un ligand, cum ar fi 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dionă, 1,10-fenantrolină sau alt ligand adecvat, într-un solvent inert de reacție, cum ar fi toluen, DMSO sau DMF, în prezența unei baze, cum ar fi carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, sau fosfat de potasiu, la o temperatură de 80°C până la 120°C. Preferabil, materiile prime adecvate (6a) și (2c) sunt tratate cu clorură de cupru (I) și 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dionă, în toluen, în prezența carbonatului de cesiu, la o temperatură de 100°C până la 120°C.

În mod alternativ, intermediarul (2a) poate fi preparat dintr-o secvență în două etape care implică formarea de N-oxid (6c), urmată de adăugare de hidroxil piridină (2c). N-oxidul (6c) poate fi preparat din agenți de oxidare, cum ar fi acid *m*-cloroperoxibenzoic, apă oxigenată, permanganat de potasiu sau alți agenți de oxidare cunoscuți specialiștilor în domeniu, într-un solvent inert de reacție, cum ar fi diclormetan, 1,2-dicloroetan sau acetonitril, la o temperatură cuprinsă între 0°C și 25°C. Preferabil, intermediarul (6b) reacționează în diclormetan cu acid *m*-cloroperoxibenzoic la o temperatură cuprinsă între 10°C și 25°C pentru a se obține intermediarul (6c). Intermediarul (2a) poate fi preparat din intermediarul (6c) și intermediarul (2c) în prezența hexafluorofosfatului de bromotripirolidinofosfoniu (PyBroP) într-un solvent inert de reacție, cum ar fi tetrahidrofuran,

diclorometan sau dioxan, la o temperatură cuprinsă între 10°C și 25°C. Preferabil, intermediarul (6c) reacționează cu intermediarul (2c) în prezența hexafluorofosfatului de bromotripirolidinofosfoniu în tetrahidrofuran la o temperatură cuprinsă între 10°C și 25°C așa cum este descris în Org. Lett., 2011, 13, 1840-1843.

5 **AGENȚII DE COMBINAȚIE**

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați singuri sau în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Prin "administrat în combinație" sau "terapie combinată" se înțelege că un compus din prezenta invenție și unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt administrați concomitent la mamiferul care este tratat. Atunci când este administrată în combinație, fiecare componentă poate fi administrată în același timp sau succesiv, în orice ordine, la momente diferite în timp. Astfel, fiecare componentă poate fi administrată separat, dar suficient de apropiat în timp, astfel încât să fie asigurat efectul terapeutic dorit. Astfel, metodele de prevenire și tratament descrise aici includ utilizarea agenților de combinație.

15 Agenții de combinație sunt administrați unui mamifer într-o cantitate eficientă terapeutic. Prin "cantitate eficientă terapeutic" se înțelege o cantitate dintr-un compus din prezenta invenție care, atunci când este administrată la un mamifer singură sau în combinație cu un agent terapeutic suplimentar, este eficientă pentru tratarea bolii/ afecțiunii dorite, de ex., obezitate, diabet și afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi agenții antihipertensivi și boli coronariene.

Exemple de agenți antidiabetici adecvați includ (de ex., insuline, metformină, inhibitori de DPPIV, agoniști de GLP-1, analogi și mimetice, inhibitori de SGLT1 și SGLT2). Agenții antidiabetici adecvați includ un inhibitor al acetil-CoA carboxilazei (ACC), cum ar fi cei descriși în WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 și WO2008065508, un inhibitor al diacilglicerol O-aciltransferazei 1 (DGAT-1), cum ar fi cei descriși în WO09016462 sau WO2010086820, AZD7687 sau LCQ908, inhibitori de monoacilglicerol O-aciltransferază, un inhibitor al fosfodiesterazei (PDE)-10, un activator de AMPK, o sulfoniluree (de ex., acetohexamidă, clorpropamidă, diabineză, glibenclamidă, glipizidă, gliburidă, glimepiridă, gliclazidă, glipentidă, glichidonă, glisolamidă, tolazamidă, și tolbutamidă), o meglitinidă, un inhibitor de α -amilază (de ex., tendamistat, trestatină și AL-3688), un inhibitor de α -glucozidhidrolază (de ex., acarboză), un inhibitor de α -glucozidază (de ex., adipozină, camigliboză, emiglitat, miglitol, vogliboză, pradimicină-Q și salbostatină), un agonist de PPAR γ (de ex., balaglitazonă, ciglitazonă, darglitazonă, englitazonă, isaglitazonă, pioglitazonă și rosiglitazonă), un agonist de PPAR α/γ (de ex., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 și SB-219994), o biguanidă (de ex., metformină), un modulator de peptidă 1 de tip glucagon (GLP-1), cum ar fi un agonist (de ex., exendin-3 și exendin-4), liraglutidă, albiglutidă, exenatidă (Byetta®), albiglutidă, lixisenatidă, dulaglutidă, semaglutidă, NN-9924, TTP-054, un inhibitor de protein tirozin fosfatază-1B (PTP-1B) (de ex., trodusquemina, extract hrtilosal și compuși dezvăluiți de către Zhang, S., și colab., Drug Discovery Today, 12 (9/10), 373-381 (2007)), activator de SIRT-1 (de ex., resveratrol, GSK2245840 sau GSK184072), un inhibitor de dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) (de ex., cei din WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin și saxagliptin), un secretagog de insulină, un inhibitor al oxidării acizilor grași, un antagonist de A2, un inhibitor al kinazei amino-terminale c-jun (JNK), activatori ai glucokinazei (GKa), cum ar fi cei descriși în WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 sau GKM-001, insulină, mimetic de insulină, un inhibitor de glicogen fosforilază (de ex. GSK1362885), un agonist al receptorului de VPAC2, inhibitori de SGLT2, cum ar fi cei descriși în E. C. Chao și colab. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (iulie 2010) incluzând dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin (CSG452), Ertugliflozin, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 și LX4211, precum și cei din WO2010023594, un modulator al receptorului de glucagon, cum ar fi cei descriși în Demong, D.E. și colab. *Rapoarte anuale în chimie medicală* 2008, 43, 119-137, modulatori de GPR119, în special, agoniști, cum ar fi cei descriși în WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414,

WO2010106457, Jones, R.M. și colab. în *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (de ex. MBX-2982, GSK1292263, APD597 și PSN821), derivați FGF21 sau analogi, cum ar fi cei descriși în Kharitonov, A. și colab., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, modulatori ai receptorilor TGR5 (denumiți și GPBAR1), în special agoniști, precum cei descriși în Zhong, M., *Subiecte actuale în chimia medicinei*, 2010, 10 (4), 386-396 și INT777, agoniști de GPR40, cum ar fi cei descriși în Medina, J.C., *Rapoarte anuale în chimie medicală*, 2008, 43, 75-85, incluzând dar fără a limita la TAK-875, modulatori de GPR120, în special, agoniști, activatori ai receptorului acidului nicotinic cu afinitate mare (HM74A), și inhibitori de SGLT1, cum ar fi GSK1614235. O altă listă reprezentativă de agenți antidiabetici care pot fi

combinați cu compușii din prezenta invenție poate fi găsită, de exemplu, la pagina 28, linia 35 până la pagina 30, linia 19 din WO2011005611. Agenții antidiabetici preferați sunt metformina și inhibitorii de DPP-IV (de ex., sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin și saxagliptin). Alți agenți antidiabetici ar putea include inhibitori sau modulatori ai enzimelor carnitin palmitoil transferazei, inhibitori ai fructozei 1,6-difosfatază, inhibitori ai aldozei reductază, inhibitori ai receptorilor mineralocorticoizi, inhibitori ai TORC2, inhibitori ai CCR2 și/sau CCR5, inhibitori ai izoformelor PKC (de exemplu PKC α , PKC β , PKC γ), inhibitori ai sintetazei acizilor grași, inhibitori ai serin palmitoil transferazei, modulatori ai GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteină 4 de legare a retinolului, receptor de glucocorticoid, receptori de somatostatină (de ex., SSTR1, SSTR2, SSTR3 și SSTR5), inhibitori sau modulatori ai PDHK2 sau PDHK4, inhibitori ai MAP4K4, modulatori ai familiei IL1, incluzând IL1beta, modulatori ai RXRalpha. În plus, agenții antidiabetici adecvați includ mecanisme enumerate de către Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Agenții anti-obeizitate adecvați includ inhibitori de 11 β -hidroxi steroid dehidrogenază-1 (11 β -HSD tip 1), inhibitor de stearyl-CoA desaturază-1 (SCD-1), agoniști de MCR-4, agoniști ai colecistochininei-A (CCK-A), inhibitori de reabsorbție a monoaminei (cum ar fi sibutramina), agenți simpatomimetici, agoniști β_3 adrenergici, agoniști de dopamină (cum ar fi bromocriptina), analogi ai hormonilor de stimulare a melanocitelor, agoniști de 5HT2c, antagoniști ai hormonilor de concentrare a melaninei, leptină (proteina OB), analogi de leptină, agoniști de leptină, antagoniști de galanină, inhibitori ai lipazei (cum ar fi tetrahidrolipstatin, adică orlistat), agenți anorectici (cum ar fi un agonist al bombesinei), antagoniști ai neuropeptidelor-Y (de ex., antagoniști ai NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (incluzând analogi ai acestora), agenți tiromimetici, dehidroepiandrosteron sau un analog al acestuia, agoniști sau antagoniști de glucocorticoid, antagoniști de orexin, agoniști de peptidă 1 de tip glucagon, factori neurotrofici ciliari (cum ar fi Axokine™ disponibili de la Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY și Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibitori ai proteinelor umane legate de agouti (AGRP), antagoniști de grelin, antagoniști ai histaminei 3 sau agoniști inverși, agoniști ai neuromedinei U, inhibitori de MTP/ApoB (de ex., inhibitori MTP selectivi intestinali, cum ar fi dirlotapidă), antagonist de opioide, antagonist de orexin, combinația de naltrexonă cu bupropion, și altele asemenea.

Agenții anti-obeizitate preferați pentru utilizare în aspectele cu combinații din prezenta invenție, includ inhibitori de MTP selectivi intestinali (de ex., dirlotapidă, mitratapidă și implitapidă, R56918 (CAS Nr. 403987) și CAS nr. 913541-47-6), agoniști de CCKa (de ex., *N*-benzil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-*N*-izopropil-acetamidă descrisă în publicația PCT Nr. WO 2005/116034 sau în publicația US Nr. 2005-0267100 A1), agoniști de 5HT2c (de ex., lorcaserin), agoniști de MCR4 (de ex., compuși descriși în US 6,818,658), inhibitor al lipazei (de ex., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (așa cum este utilizat aici, "PYY₃₋₃₆" include analogi, cum ar fi PYY₃₋₃₆ peglat, de ex., cei descriși în publicația US 2006/0178501), antagoniști de opioide (de ex., naltrexonă), combinația de naltrexonă cu bupropion, oleoil-estronă (CAS nr. 180003-17-2), obinepitidă (TM30338), pramlintidă (Symlin®), tesofensină (NS2330), leptină, liraglutidă, bromocriptină, orlistat, exenatidă (Byetta®), AOD-9604 (CAS nr. 221231-10-3), fentermină și topiramat (denumire comercială: Qsymia) și sibutramină. Preferabil, compușii din prezenta invenție și terapiile combinate sunt administrate împreună cu exercițiul fizic și o alimentație sănătoasă.

Compușii din prezenta invenție pot fi utilizați în combinație cu agenți de modulare a colesterolului (incluzând agenți de scădere a colesterolului), cum ar fi un inhibitor de lipază, un inhibitor de HMG-CoA reductază, un inhibitor de HMG-CoA sintază, un inhibitor de expresie a genei HMG-CoA reductază, un inhibitor al expresiei genei HMG-CoA sintază, un inhibitor de secreție MTP/Apo B, un inhibitor de CETP, un inhibitor de absorbție a acidului biliar, un inhibitor de absorbție a colesterolului, un inhibitor de sinteză a colesterolului, un inhibitor de squalen sintetază, un inhibitor de squalen epoxidază, un inhibitor de squalen ciclază, un inhibitor combinat de squalen epoxidază / squalen ciclază, un fibrat, niacină, o rășină schimbătoare de ioni, un antioxidant, un inhibitor de ACAT sau un sechestrant de acid biliar sau un agent, cum ar fi mipomersen.

Exemple de agenți de scădere a colesterolului/lipidelor și de terapii cu profil lipidic includ: inhibitori de HMG-CoA reductază (de ex., pravastatină, lovastatină, atorvastatină, simvastatină, fluvastatină, NK-104 (alias itavastatină sau nisvastatină sau nisbastatină) și ZD-4522 (alias rosuvastatină sau atavastatină sau visastatină); inhibitori ai squalen sintetazei; fibrați; sechestranți ai acidului biliar (cum ar fi questran); inhibitori de ACAT; inhibitori de MTP; inhibitori ai lipooxygenazei; inhibitori ai absorbției colesterolului și inhibitori ai proteinelor de transfer al colesterolilor esterilor. Alți agenți aterosclerotici includ modulatori de PCSK9.

În altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi administrat concomitent cu agenți pentru tratamentul steatohepatitei nealcoolice (NASH) și/sau a bolii ficatului gras nealcoolic (NAFLD), cum ar fi Orlistat, TZD-uri și alți agenți sensibilizatori la insulină, analogi de FGF21, metformină, esterii etilici ai acidului omega-3 (de ex. Lovaza), fibrați, inhibitori de HMG CoA-reductază, ezitimbe, probucol, acid ursodeoxicolic, agoniști ai TGR5, agoniști ai FXR, vitamina E, betaină, pentoxifilină, antagoniști ai CB1, carnitină, N-acetilcisteină, glutation redus, lorcaserină, combinația de naltrexonă cu bupropion, inhibitori de SGLT2, fentermină, topiramă, incretină (GLP și GIP) și blocante ale receptorilor de angiotensină.

În altă variantă de realizare, agentul farmaceutic suplimentar este selectat din grupul constând din cisteamină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, cistamină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, un compus anti-oxidant, lecitină, complex de vitamina B, un preparat de sare biliară, un antagonist al receptorului de Cannabinoid-1 (CB1), un agonist invers al receptorului de Cannabinoid-1 (CB1), un regulator al activității receptorului activat de proliferator de peroxizom, un compus benzotiazepinic sau benzotiepinic, un construct ARN antisens pentru inhibarea protein tirozin fosfatazei PTPRU, o piperidină substituită legată de heteroatom și derivați ai acesteia, un derivat azaciclopentan capabil să inhibe stearoil-coenzima alfa delta-9 desaturază, compus acilamidic care are activitate secretagogă sau inductivă de adiponectină, un compus de amoniu cuaternar, acetat de glatiramer, proteine pentraxin, un inhibitor de reductază HMG-CoA, n-acetil cisteină, compus izoflavon, un antibiotic macrolidic, un inhibitor de galectină, un anticorp, sau orice combinație a acestora.

Agenții terapeutici suplimentari includ agenți anti-coagulanți sau de inhibare a coagulării, agenți anti-trombocitari sau inhibitori de trombocite, inhibitori ai trombinei, agenți trombolitici sau fibrinolitici, agenți anti-aritmici, agenți antihipertensivi, blocante ale canalelor de calciu (tip L și tip T), glicozide cardiace, diuretice, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, agenți donatori NO, cum ar fi organonitrați, agenți promotori de NO, cum ar fi inhibitori ai fosfodiesterazei, agenți de scădere a colesterolului/lipidelor și terapii cu profil lipidic, agenți antidiabetici, antidepresive, agenți antiinflamatori (steroidieni și nesteroidieni), agenți anti-osteoporoză, terapii de substituție hormonală, contraceptive orale, agenți anti-obezitate, agenți anti-anxietate, agenți anti-proliferativi, agenți antitumorali, agenți împotriva ulcerului și a bolii de reflux gastroesofagian, hormon de creștere și/sau secretagogi ai hormonului de creștere, mimetice tiroidiene (incluzând antagonist al receptorilor de hormon tiroidian), agenți anti-infecțioși, agenți anti-virali, agenți antibacterieni și agenți antifungici.

Sunt incluși agenți folosiți într-un cadru ICU, de exemplu, dobutamină, dopamină, dpinefrină, nitroglicerină, nitroprusidă etc.

Sunt incluși agenți combinați utili pentru tratarea vasculitei, de exemplu, azatioprină, ciclofosfamidă, micofenolat, mofetil, rituximab etc.

În altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o combinație în care al doilea agent este cel puțin un agent selectat dintre un inhibitor al factorului Xa, un agent anti-coagulant, un agent anti-trombotic, un agent de inhibare a trombinei, un agent trombolitic și un agent fibrinolitic. Exemple de inhibitori ai factorului Xa includ apixaban și rivaroxaban. Exemple de anti-coagulanți adecvați pentru utilizare în combinație cu compușii din prezenta invenție includ heparine (de ex., heparine nefracționate și cu greutate moleculară mică, cum ar fi enoxaparină și dalteparină).

În altă variantă de realizare preferată, al doilea agent este cel puțin un agent selectat dintre warfarină, dabigatran, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică, pentazaharidă sintetică, hirudină, argatroban, aspirină, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometacin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfpirazonă, piroxicam, ticlopidină, clopidogrel, tirofiban, eptifibatidă, abciximab, melagatran, disulfatohirudină, activator plasminogen tisular, activator plasminogen tisular modificat, anistreplază, urokinază și streptokinază.

Un al doilea agent preferat este cel puțin un agent anti-trombocitar. Agenții anti-trombocitari preferați în mod deosebit sunt aspirina și clopidogrelul.

Termenul de agenți anti-trombocitari (sau agenți inhibitori de trombocite), așa cum este utilizat aici, indică agenți care inhibă funcția trombocitelor, de exemplu, prin inhibarea agregării, adeziunii sau a secreției granulare a trombocitelor. Agenții includ, dar nu sunt limitați la, diferitele medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cunoscute (NSAID-uri), cum ar fi aspirină, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometacin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfpirazonă, piroxicam, și săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente ale acestora. Dintre NSAID-uri, sunt preferate aspirina (acid acetilsalicilic sau ASA) și inhibitorii de COX-2, cum ar fi CELEBREX sau piroxicam. Alți agenți inhibitori de trombocite pot include antagoniști de IIb/IIIa (de ex., tirofiban, eptifibatidă și abciximab), antagoniști ai receptorului de tromboxan-A2 (de ex., ifetroban),

inhibitori ai tromboxan-A₂-sintetază, inhibitori ai PDE-III (de ex., Pletal, dipiridamol), și săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente ale acestora.

Termenul de agenți anti-trombocitari (sau agenți inhibitori de trombocite), așa cum este utilizat aici, se intenționează, de asemenea, să includă antagoniști ai receptorilor de ADP (adenozin difosfat), preferabil, antagoniști ai receptorilor purinergici de P₂Da₁ și P₂Da₁₂, cu P₂Da₁₂ fiind chiar mai preferat. Antagoniștii preferați ai receptorilor de P₂Da₁₂ includ ticagrelor, prasugrel, ticlopidină și clopidogrel, incluzând săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente ale acestora. Clopidogrelul este un agent chiar mai preferat. Ticlopidina și clopidogrelul sunt, de asemenea, compuși preferați, deoarece se știe că la utilizare sunt blânzi cu tractul gastro-intestinal.

Termenul de inhibitori ai trombinei (sau agenți anti-trombină), așa cum este utilizat aici, indică inhibitori ai trombin serin proteazei. Prin inhibarea trombinei, sunt perturbate diferite procese mediate de trombină, cum ar fi activarea trombocitelor mediata de trombină (adică, de exemplu, agregarea trombocitelor și/sau secreția granulară a inhibitorului de activator al plasminogenului-1 și/sau al serotonininei) și/sau formarea fibrinei. Un număr de inhibitori de trombină sunt cunoscuți de către un specialist în domeniu, și acești inhibitori sunt avuți în vedere pentru utilizare în combinație cu prezenții compuși. Astfel de inhibitori includ, dar nu sunt limitați la, derivați de boroarginină, boro peptide, dabigatran, heparine, hirudină, argatroban și melagatran, incluzând săruri acceptabile farmaceutic și promedicamente ale acestora. Derivații de boroarginină și boro peptidele includ N-acetil și derivați peptidici ai acidului boronic, cum ar fi derivații acidului alfa-aminoboronic C-terminal al lizinei, ornitinei, argininei, homoargininei, și analogi corespunzători de izotiouroni ai acestora. Termenul hirudină, așa cum este utilizat aici, include derivați sau analogi adecvați ai hirudinei, denumiți aici ca hirulogi, cum ar fi disulfatohirudină. Termenul agenți trombolitici sau fibrinolitici (sau trombolitici sau fibrinolitici), așa cum este utilizat aici, indică agenți care lizează cheagurile de sânge (trombi). Astfel de agenți includ activator plasminogen tisular (natural sau recombinant) și forme modificate ale acestuia, anistreplază, urokinază, streptokinază, tenecteplază (TNK), lanoteplază (nPA), inhibitori ai factorului Vila, inhibitori de PAI-1 (adică, inactivatori ai inhibitorilor activatorului de plasminogen tisular), inhibitori de alfa₂-antiplasmină, și complex activator de plasminogen streptokinază anisoiat, incluzând săruri acceptabile farmaceutic sau promedicamente ale acestora. Termenul anistreplază, așa cum este utilizat aici, se referă la complexul activator de plasminogen streptokinază anisoiat, așa cum este descris, de exemplu, în EP 028,489, a cărui dezvoltare este încorporată aici prin referință. Termenul de urokinază, așa cum este utilizat aici, se intenționează să indice, atât urokinaza cu lanț dublu, cât și pe cea cu un singur lanț, aceasta din urmă fiind denumită aici și prourokinază.

Exemple de agenți anti-aritmici adecvați includ: agenți de clasa I (cum ar fi propafenonă); agenți de clasa II (cum ar fi metoprolol, atenolol, carvediol și propranolol); agenți de clasa III (cum ar fi sotalol, dofetilidă, amiodaronă, azimilidă și ibutilidă); agenți de clasa IV (cum ar fi diltiazem și verapamil); deschizătoare de canale de K⁺, cum ar fi inhibitori de I_{ACh}, și inhibitori de I_{Kur} (de ex., compuși, cum ar fi cei descriși în WO01/40231).

Compușii din prezenta invenție pot fi utilizați în combinație cu agenți antihipertensivi, și o astfel de activitate antihipertensivă este ușor determinată de către specialiștii în domeniu conform testelor standard (de ex., măsurători ale tensiunii arteriale). Exemple de agenți antihipertensivi adecvați includ: blocante alfa adrenergice; blocante beta adrenergice; blocante ale canalelor de calciu (de ex., diltiazem, verapamil, nifedipină și amlodipină); vasodilatatoare (de ex., hidralazină), diuretice (de ex., clorotiazidă, hidroclorotiazidă, flumetiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, metilclorotiazidă, tricloremetiazidă, politiazidă, benztiiazidă, acid etacrinic tricrinafen, clortalidonă, torsemid, furosemid, musolimină, bumetamidă, triamtrenenă, amiloridă, spironolactonă); inhibitori ai reninei; inhibitori de ACE (de ex., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, chinapril, ramipril, lisinopril); antagoniști ai receptorului de AT-1 (de ex., losartan, irbesartan, valsartan); antagoniști ai receptorului de ET (de ex., sitaxsentan, atrisentan și compuși dezvoltăți în brevetele U.S. numerele 5,612,359 și 6,043,265); antagonist dual al ET/AII (de ex., compuși dezvoltăți în WO 00/01389); inhibitori ai endopeptidazei neutre (NEP); inhibitori ai vasopectidazei (inhibitori duali de NEP-ACE) (de ex., gemopatrilat și nitrați). Un agent antianginal exemplificator este ivabradina.

Exemple de blocante adecvate ale canalelor de calciu (de tip L sau de tip T) includ diltiazem, verapamil, nifedipină și amlodipină și mibefradil.

Exemple de glicozide cardiace adecvate includ digitalis și ouabaină.

Intr-o variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi administrat concomitent cu unu sau mai multe diuretice. Exemple de diuretice adecvate includ (a) diuretice de tip buclă, cum ar fi furosemid (cum ar fi LASIXTM), torsemid (cum ar fi DEMADTM), bumetanidă (cum ar fi BUMEXTM) și acid etacrinic (cum ar fi EDECRINTM); (b) diuretice de tip tiazidic, cum ar fi

clorotiazidă (cum ar fi DIURIL™, ESIDRIX™ sau HYDRODIURIL™), hidroclorotiazidă (cum ar fi MICROZIDE™ sau ORETIC™), benztiiazidă, hidroflumetiazidă (cum ar fi SALURON™), bendroflumetiazid, meticlortiazidă, politiazidă, triclometiazidă și indapamidă (cum ar fi LOZOL™); (c) diuretice de tip ftalimidină, cum ar fi clortalidonă (cum ar fi HYGROTON™) și metolazonă (cum ar fi ZAROXOLYN™); (d) diuretice de tip chinazolină, cum ar fi chinetazonă; și (e) diuretice care economisesc potasiu, cum ar fi triamterenă (cum ar fi DYRENIUM™), și amiloridă (cum ar fi MIDAMOR™ sau MODURETIC™).

În altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi administrat concomitent cu un diuretic de tip buclă. Într-o altă variantă de realizare, diureticul de tip buclă este selectat dintre furosemid și torsemid. În încă altă variantă de realizare, unu sau mai mulți compuși cu Formula I sau Ia pot fi administrați concomitent cu furosemid. În încă altă variantă de realizare, unu sau mai mulți compuși cu Formula I sau Ia pot fi administrați concomitent cu torsemid, care poate fi, în mod opțional, o formă de eliberare controlată sau modificată a torsemidei.

În altă variantă de realizare, un compus cu Formula I poate fi administrat concomitent cu un diuretic de tip tiazidă. În încă altă variantă de realizare, diureticul de tip tiazidă este selectat din grupul constând din clorotiazidă și hidroclorotiazidă. În încă altă variantă de realizare, unu sau mai mulți compuși cu Formula I sau Ia pot fi administrați concomitent cu clorotiazidă. În încă altă variantă de realizare, unu sau mai mulți compuși cu Formula I sau Ia pot fi administrați concomitent cu hidroclorotiazidă.

În altă variantă de realizare, unu sau mai mulți compuși cu Formula I sau Ia pot fi administrați concomitent cu un diuretic de tip ftalimidină. În încă altă variantă de realizare, diureticul de tip ftalimidină este clortalidona. Exemple de antagoniști adecvați ai receptorilor mineralocorticoizi includ spironolactonă și eplerenonă. Exemple de inhibitori de fosfodiesterază adecvați includ: inhibitori de PDE III (cum ar fi cilostazol); și inhibitori de PDE V (cum ar fi sildenafil).

Specialiștii în domeniu vor recunoaște că compușii din această invenție pot fi utilizați, de asemenea, împreună cu alte tratamente cardiovasculare sau cerebrovasculare, incluzând PCI, dispunere de stenturi, stenturi de eluare a medicamentelor, terapie cu celule stem și dispozitive medicale, cum ar fi stimulatoare cardiace, defibrilatoare sau terapie de resincronizare cardiacă.

Dozarea agentului farmaceutic suplimentar depinde, în general, de o serie de factori, incluzând starea de sănătate a subiectului tratat, amplexarea tratamentului dorit, natura și tipul terapiei concomitente, dacă există, și frecvența tratamentului și natura efectului dorit. În general, intervalul de dozare a agentului farmaceutic suplimentar este în intervalul de la aproximativ 0,001 mg până la aproximativ 100 mg la fiecare kilogram de greutate corporală a individului pe zi, preferabil, de la aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 10 mg la fiecare kilogram de greutate corporală a individului pe zi. Cu toate acestea, poate fi necesară o anumită variabilitate a intervalului general de dozare, în funcție de vârsta și greutatea subiectului care este tratat, de calea de administrare intenționată, de agentul special anti-obezitate administrat, și de altele asemenea. Determinarea intervalelor de dozare și a dozelor optime pentru un anumit pacient este, de asemenea, la dispoziția unui specialist în domeniu, care are avantajul dezvoltării instantanee.

Conform metodelor de tratament din invenție, un compus din prezenta invenție sau o combinație de un compus din prezenta invenție și cel puțin un agent farmaceutic suplimentar (denumit aici "o combinație"), este administrată unui subiect care are nevoie de astfel de tratament, preferabil, sub forma unei compoziții farmaceutice. În aspectul de combinație al invenției, compusul din prezenta invenție și cel puțin un alt agent farmaceutic (de ex., un alt agent anti-obezitate) pot fi administrați, fie separat, fie într-o compoziție farmaceutică care îi cuprinde pe ambii. În general, este de preferat ca o astfel de administrare să fie orală.

Atunci când o combinație de un compus din prezenta invenție și cel puțin un alt agent farmaceutic sunt administrate împreună, o astfel de administrare poate fi în timp succesivă sau simultană. În general, este preferată administrarea simultană a combinațiilor de medicamente. Pentru administrare succesivă, un compus din prezenta invenție și agentul farmaceutic suplimentar pot fi administrați în orice ordine. În general, este de preferat ca o astfel de administrare să fie orală. În special, este de preferat ca o astfel de administrare să fie orală și simultană. Atunci când un compus din prezenta invenție și agentul farmaceutic suplimentar sunt administrați succesiv, administrarea fiecăruia poate fi prin aceeași metodă sau prin metode diferite.

Conform metodelor din invenție, un compus din prezenta invenție sau o combinație este administrată, preferabil, sub forma unei compoziții farmaceutice. În consecință, un compus din prezenta invenție sau o combinație poate fi administrată unui pacient separat sau împreună în orice formă de dozare convențională orală, rectală, transdermică, parenterală (de ex., intravenoasă, intramusculară sau subcutanată), intracisternală, intravaginală, intraperitoneală, topică (de ex.,

pulbere, unguent, cremă, pulverizat sau loțiune), bucală sau nazală (de ex., pulverizat, picături sau inhalant).

Compușii din invenție sau combinațiile pot fi administrate singure, dar vor fi administrate, în general, într-un amestec cu unu sau mai mulți excipienți, adjuvanți, diluanți sau purtători farmaceutici cunoscuți în domeniu și selectați în ceea ce privește calea de administrare intenționată și practica farmaceutică standard. Compusul din invenție sau combinația poate fi formulată pentru a oferi forme de dozare cu eliberare imediată, întârziată, modificată, prelungită, pulsată sau controlată, în funcție de calea de administrare dorită și de specificitatea profilului de eliberare, proporțional cu necesitățile terapeutice.

Compoziția farmaceutică cuprinde un compus din invenție sau o combinație, într-o cantitate, în general, în intervalul de la aproximativ 1% până la aproximativ 75%, 80%, 85%, 90% sau chiar 95% (în greutate) din compoziție, de obicei, în intervalul de aproximativ 1%, 2% sau 3% până la aproximativ 50%, 60% sau 70%, mai frecvent în intervalul de la aproximativ 1%, 2% sau 3% până la mai puțin decât 50%, cum ar fi aproximativ 25%, 30% sau 35%.

Metodele de preparare a diferitelor compoziții farmaceutice cu o anumită cantitate de compus activ sunt cunoscute specialiștilor în domeniu. Pentru exemple, vezi Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams și Wilkins, Baltimore Md. 20. ed. 2000.

Compozițiile adecvate pentru injectare parenterală includ, în general, soluții apoase sau neapoase sterile acceptabile farmaceutic, dispersii, suspensii sau emulsii, și pulberi sterile pentru reconstituire în soluții sau dispersii injectabile sterile. Exemple de purtători sau diluanți apoși și neapoși adecvați (incluzând solvenți și vehicule) includ apă, etanol, polioli (propilenglicol, polietilen glicol, glicerol, și altele asemenea), amestecuri adecvate ale acestora, trigliceride incluzând uleiuri vegetale, cum ar fi ulei de măsline, și esteri organici injectabili, cum ar fi oleat de etil. Un purtător preferat este marca Miglyol.RTM. ester al acidului caprilic/capric cu glicerină sau propilenglicol (de ex., Miglyol.RTM. 812, Miglyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840) disponibil de la Condea Vista Co., Cranford, N.J. Se poate menține fluiditatea adecvată, de exemplu, prin utilizarea unui strat de acoperire, cum ar fi lecitina, prin menținerea dimensiunii necesare a particulelor în cazul dispersiilor și prin utilizarea surfactanților.

Aceste compoziții pentru injectare parenterală pot conține, de asemenea, excipienți cum ar fi agenți de conservare, umectare, emulsionare și dispersare. Prevenirea contaminării cu microorganisme a compozițiilor poate fi realizată cu diverși agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, parabeni, clorbutanol, fenol, acid sorbic și altele asemenea. De asemenea, poate fi de dorit să se includă agenți izotonici, de exemplu, zaharuri, clorură de sodiu, și altele asemenea. Absorbția prelungită a compozițiilor farmaceutice injectabile poate fi realizată prin utilizarea agenților capabili să întârzie absorbția, de exemplu, monostearat de aluminiu și gelatină.

Formele de dozare solide pentru administrare orală includ capsule, tablete, masticabile, pastile, pilule, pulberi și preparate cu particule multiple (granule). În astfel de forme de dozare solide, un compus din prezenta invenție sau o combinație este amestecată cu cel puțin un excipient, diluant sau purtător inert. Excipienții, diluanții sau purtătorii adecvați includ materiale, cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat dicalcic și/sau (a) unu sau mai multe materiale de umplutură sau diluanți (de ex., celuloză microcristalină (disponibilă ca Avicel.TM. de la FMC Corp.) amidonuri, lactoză, zaharoză, manitol, acid silicic, xilitol, sorbitol, dextroză, hidrogen fosfat de calciu, dextrină, alfa-ciclodextrină, beta-ciclodextrină, polietilen glicol, acizi grași cu lanț mediu, oxid de titan, oxid de magneziu, oxid de aluminiu, și altele asemenea); (b) unu sau mai mulți lanți (de ex., carboximetilceluloză, metilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, gelatină, gumă arabică, etilceluloză, alcool polivinilic, pullulan, amidon pregelatinizat, agar, tragacant, alginat, gelatină, polivinilpirolidonă, zaharoză, acacia, și altele asemenea); (c) unu sau mai mulți umectanți (de ex., glicerol și altele asemenea); (d) unu sau mai mulți agenți de dezintegrare (de ex., agar-agar, carbonat de calciu, amidon din cartofi sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați complecși, carbonat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, amidon glicolat de sodiu (disponibil ca Explotab.TM de la Edward Mendell Co.), polivinil pirolidonă reticulată, croscarmeloză sodică tip A (disponibil ca Ac-di-sol.TM.), poliacrilină potasică (o rășină schimbătoare de ioni), și altele asemenea); (e) unu sau mai mulți agenți de întârziere a soluției (de ex., parafină și altele asemenea); (f) unu sau mai mulți acceleratori de absorbție (de exemplu, compuși de amoniu cuaternar, și altele asemenea); (g) unu sau mai mulți agenți de umectare (de ex., alcool cetilic, monostearat de glicerol și altele asemenea); (h) unu sau mai mulți adsorbanți (de ex., caolină, bentonită și altele asemenea); și/sau (i) unu sau mai mulți lubrifianți (de ex., talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, acid stearic, stearat de polioxil, cetanol, talc, ulei de ricin hidrogenat, esteri de zaharoză ai acidului gras, dimetilpolisiloxan, ceară microcristalină, ceară galbenă de albine, ceară albă de albine, polietilen glicoli solizi, laurilsulfat de sodiu, și altele asemenea). În cazul capsulelor și tabletelor, formele de dozare pot cuprinde, de asemenea, agenți de tamponare.

Compozițiile solide de un tip similar pot fi, de asemenea, utilizate ca agenți de umplură în capsule gelatinoase cu umplură moale sau tare, utilizând excipienți, cum ar fi lactoză sau zahăr din lapte, precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară mare, și altele asemenea.

Formele de dozare solide, cum ar fi tablete, drajeuri, capsule și granule pot fi preparate cu acoperiri și cochilii, cum ar fi acoperiri enterice și altele bine cunoscute în domeniu. De asemenea, pot conține agenți de opacifiere și pot avea, de asemenea, o astfel de compoziție încât să elibereze într-un mod întârziat compusul din prezenta invenție și/sau agentul farmaceutic suplimentar. Exemple de compoziții de încorporare care pot fi utilizate sunt substanțele polimerice și cerurile. Medicamentul poate fi, de asemenea, sub formă micro-încapsulată, dacă este cazul, cu unu sau mai mulți dintre excipienții menționați mai sus.

Pentru tablete, agentul activ va cuprinde, de obicei, mai puțin decât 50% (în greutate) din formulare, de exemplu mai puțin decât aproximativ 10%, cum ar fi 5% sau 2,5% în greutate. Porțiunea predominantă a formulării cuprinde agenți de umplură, diluanți, dezintegranti, lubrifianți și, opțional, arome. Compoziția acestor excipienți este bine cunoscută în domeniu. Frecvent, agenți de umplură/diluanți vor cuprinde amestecuri de două sau mai multe dintre următoarele componente: celuloză microcristalină, manitol, lactoză (toate tipurile), amidon și fosfat di-calcic. Amestecurile de agent de umplură/diluant cuprind, de obicei, mai puțin decât 98% din formulare și, preferabil, mai puțin decât 95%, de exemplu, 93,5%. Dezintegrantii preferați includ Ac-di-sol™, Explotab™, amidon și laurilsulfat de sodiu. Atunci când este prezent, un dezintegrant va conține, de obicei, mai puțin decât 10% din formulare sau mai puțin decât 5%, de exemplu, aproximativ 3%. Un lubrifiant preferat este stearatul de magneziu. Atunci când este prezent, un lubrifiant va conține, de obicei, mai puțin decât 5% din formulare sau mai puțin decât 3%, de exemplu, aproximativ 1%.

Tabletele pot fi fabricate prin procedee standard de tabletare, de exemplu, prin comprimare directă sau prin granulare umedă, uscată sau din topitură, prin proces de congelare a topiturii și extrudare. Miezurile tabletei pot fi mono sau multistrat și pot fi acoperite cu straturi adecvate cunoscute în domeniu.

Formele de dozare lichide pentru administrare orală includ emulsii, soluții, suspensii, siropuri și elixiri acceptabile farmaceutic. În plus față de compusul sau combinația din prezenta invenție, forma de dozare lichidă poate conține diluanți inerți utilizați în mod obișnuit în domeniu, cum ar fi apă sau alți solvenți, agenți de solubilizare și emulgatori, cum ar fi, de exemplu, alcool etilic, alcool izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamidă, uleiuri (de ex., ulei de bumbac, ulei de arahide, ulei de germen de porumb, ulei de măsline, ulei de ricin, ulei de semințe de susan, și altele asemenea), Miglyole.RTM. (disponibil de la CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), glicerol, alcool tetrahidrofurfurilic, polietilen glicoli și esteri ai acizilor grași ai sorbitanului, sau amestecuri ale acestor substanțe, și altele asemenea.

Pe lângă astfel de diluanți inerți, compoziția poate include, de asemenea, excipienți, cum ar fi agenți de umectare, agenți de emulsionare și suspendare, agenți de îndulcire, aromatizare și parfumare.

Formele lichide orale ale compușilor din invenție sau combinațiile includ soluții, în care compusul activ este complet dizolvat. Exemple de solvenți includ toți solvenții farmaceutici precedenți, adecvați pentru administrare orală, în special, cei în care compușii din invenție prezintă o solubilitate bună, de ex., polietilen glicol, polipropilenglicol, uleiuri comestibile și sisteme pe bază de gliceril și gliceridă. Sistemele pe bază de gliceril și gliceridă pot include, de exemplu, următoarele produse de marcă (și produsele generice corespunzătoare): Captex.TM. 355 EP (tricaprilat/caprat de gliceril, de la Abitec, Columbus Ohio), Crodamol.TM. GTC/C (trigliceride cu lanț mediu, de la Croda, Cowick Hall, Marea Britanie) sau Labrafac.TM. CC (trigliceride cu lanț mediu, de la Gattefosse), Captex.TM. 500P (triacetat de gliceril, adică triacetină, de la Abitec), Capmul.TM. MCM (mono- și digliceride cu lanț mediu, de la Abitec), Migyol.TM. 812 (trigliceridă caprilică/caprică, de la Condea, Cranford N.J.), Migyol.TM. 829 (trigliceridă caprilică/caprică/succinică, de la Condea), Migyol.TM. 840 (dicaprilat/dicaprat de propilenglicol, de la Condea), Labrafil.TM. M1944CS (gliceride oleoil macrogol-6, de la Gattefosse), Peceol.TM. (gliceril monooleat, de la Gattefosse) și Maisine.TM. 35-1 (gliceril monooleat, de la Gattefosse). De un interes deosebit sunt uleiurile trigliceridice cu lanț mediu (aproximativ C8 până la C10). Acești solvenți formează frecvent porțiunea predominantă a compoziției, adică mai mare de aproximativ 50%, de obicei, mai mare decât aproximativ 80%, de exemplu, aproximativ 95% sau 99%. Adjuvanții și aditivii pot fi, de asemenea, incluși cu solvenții, în principal ca agenți de mascare a gustului, agenți de gust și aromă, antioxidanți, stabilizatori, modificatori de textură și vascozitate, și solubilizatori.

Suspensiile, în plus față de compusul sau combinația din prezenta invenție, pot cuprinde de asemenea purtători, cum ar fi agenți de suspendare, de exemplu, alcoolii izostearil etoxilați, esteri polioxietilen sorbitol și sorbitan, celuloză microcristalină, metahidroxid de aluminiu, bentonită, agar-agar și tragacant, sau amestecuri ale acestor substanțe, și altele asemenea.

5 Compozițiile pentru administrare rectală sau vaginală cuprind, preferabil, supozitoare, care pot fi preparate prin amestecarea unui compus sau a unei combinații din prezenta invenție cu excipienți sau purtători adecvați care nu irită, cum ar fi untul de cacao, polietilen glicolul sau o ceară de supozitoare care sunt solide la temperatura obișnuită a camerei, dar sunt lichide la temperatura corpului și, prin urmare, se topesc în rect sau în cavitatea vaginală, eliberând astfel
10 componenta (componentele) activă.

Formele de dozare pentru administrarea topică a compușilor sau combinațiilor din prezenta invenție includ unguente, creme, loțiuni, pulberi și pulverizate. Medicamentele sunt amestecate cu un excipient, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic, și cu orice conservanți, tamponi sau propulsori care ar putea fi necesari.

15 Mulți dintre compușii prezenți sunt slab solubili în apă, de exemplu, mai puțin decât aproximativ 1 mg/ml. Prin urmare, compozițiile lichide în solvenți de solubilizare neapoși, cum ar fi uleiurile de trigliceride cu lanț mediu discutate mai sus, sunt o formă de dozare preferată pentru acești compuși.

Dispersiile amorfe solide, incluzând dispersii formate printr-un proces de uscare prin
20 pulverizare, sunt, de asemenea, o formă de dozare preferată pentru compușii slab solubili din invenție. Prin "dispersie amorfă solidă" se înțelege un material solid în care cel puțin o porțiune a compusului slab solubil este sub formă amorfă și dispersată într-un polimer solubil în apă. Prin "amorf" se înțelege că compusul slab solubil nu este cristalin. Prin "cristalin" se înțelege că compusul prezintă o ordine pe distanță lungă în trei dimensiuni de cel puțin 100 de unități repetate
25 în fiecare dimensiune. Astfel, termenul amorf se intenționează să includă nu numai materialul care în principal nu are nicio ordine, ci și materialul care poate avea un grad mic de ordine, dar ordinea este în mai puțin de trei dimensiuni și/sau este doar pe distanțe scurte. Materialul amorf poate fi caracterizat prin tehnici cunoscute în domeniu, cum ar fi cristalografia cu difracție de raze X (PXRD), RMN de cristal în stare solidă sau tehnici termice, cum ar fi calorimetria de scanare diferențială (DSC).
30

Preferabil, cel puțin o porțiune principală (adică cel puțin aproximativ 60% în greutate) din compusul slab solubil din dispersia amorfă solidă, este amorfă. Compusul poate exista în dispersie amorfă solidă în domenii sau regiuni amorfe relativ pure, sub forma unei soluții solide a compusului distribuită omogen în polimer, sau în orice combinație a acestor stări sau a acelor stări
35 care se află între ele. Preferabil, dispersia amorfă solidă este substanțial omogenă, astfel încât compusul amorf este dispersat cât mai omogen posibil în tot polimerul. Așa cum este utilizat aici, "substanțial omogen" înseamnă că fracțiunea de compus care este prezentă în domenii sau regiuni amorfe relativ pure în dispersia amorfă solidă, este relativ mică, de ordinul a mai puțin decât 20% în greutate și, preferabil, mai puțin decât 10% în greutate din cantitatea totală de medicament.

40 Polimerii solubili în apă, adecvați pentru utilizare în dispersiile amorfe solide, ar trebui să fie inerti, în sensul că nu reacționează chimic cu compusul slab solubil într-o manieră adversă, sunt acceptabili farmaceutic și au cel puțin o anumită solubilitate în soluție apoasă la pH-uri relevante la nivel fiziologic (de ex., 1-8). Polimerul poate fi neutru sau ionizabil, și ar trebui să aibă o solubilitate apoasă de cel puțin 0,1 mg/ml pe cel puțin o porțiune din intervalul de pH de 1-8.

45 Polimerii solubili în apă adecvați pentru utilizare cu prezenta invenție pot fi celulozici sau necelulozici. Polimerii pot fi neutri sau ionizabili în soluție apoasă. Dintre aceștia, polimerii ionizabili și celulozici sunt preferați, polimerii celulozici ionizabili fiind mai preferați.

Exemple de polimeri solubili în apă includ succinat de hidroxipropil metil celuloză (HPMCAS) acetat, hidroxipropil metil celuloză (HPMC), ftalat de hidroxipropil metil celuloză (HPMCP), carboxi metil etil celuloză (CMEC), acetat ftalat de celuloză (CAP), acetat trimelitat de celuloză (CAT), polivinilpirolidonă (PVP), hidroxipropil celuloză (HPC), metil celuloză (MC), copolimeri bloc de oxid de etilenă și oxid de propilenă (PEO/PPO, cunoscuți și cu denumirea de poloxameri), și amestecuri ale acestora. Polimerii preferați în mod deosebit includ HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxameri și amestecuri ale acestora. Cel mai
50 preferat este HPMCAS. Vezi publicația cererii de brevet european nr. 0 901 786 A2 a căruia dezvăluire este încorporată aici prin referință.

Dispersiile amorfe solide pot fi preparate conform oricărui procedeu de formare a dispersiilor amorfe solide care are ca rezultat cel puțin o porțiune principală (cel puțin 60%) din compusul slab solubil care să fie în stare amorfă. Astfel de procedee includ procedee mecanice, termice și cu solvent. Procedeele mecanice exemplificatoare includ măcinare și extrudare;
60 procedeele de topire includ fuziunea la temperaturi ridicate, fuziunea modificată cu solvent și

- procedeele de topire-congelare; și procedeele cu solvent includ precipitarea fără solvent, acoperirea prin pulverizare și uscarea prin pulverizare. Vezi, de exemplu, următoarele brevete U.S. ale căror dezvăluiri pertinente sunt încorporate aici prin referință: numerele 5,456,923 și 5,939,099, care descriu formarea dispersiilor prin procedee de extrudare; 5 numerele 5,340,591 și 4,673,564, care descriu formarea dispersiilor prin procedee de măcinare; și numerele 5,707,646 și 4,894,235, care descriu formarea dispersiilor prin procedee de congelare a topiturii. Într-un procedeu preferat, dispersia amorfă solidă se formează prin uscare prin pulverizare, așa cum este dezvăluit în publicația cererii de brevet european nr. 0 901 786 A2. În acest procedeu, compusul și polimerul sunt dizolvate într-un solvent, cum ar fi acetonă sau 10 metanol, și solventul este apoi îndepărtat rapid din soluție prin uscare prin pulverizare pentru a forma dispersia amorfă solidă. Dispersiile amorfe solide pot fi preparate astfel încât să conțină până la aproximativ 99% în greutate de compus, de ex., 1% în greutate, 5% în greutate, 10% în greutate, 25% în greutate, 50% în greutate, 75% în greutate, 95% în greutate sau 98% în greutate, așa cum se dorește.
- 15 Dispersia solidă poate fi utilizată ca formă de dozare ca atare, sau poate servi ca produs pentru utilizare la fabricare (MUP) pentru prepararea altor forme de dozare, cum ar fi capsule, tablete, soluții sau suspensii. Un exemplu de suspensie apoasă este o suspensie apoasă 1:1 (g/g) de dispersie uscată prin pulverizare de compus / HPMCAS-HF, care conține 2,5 mg/ml de compus în 2% polisorbit-80. Dispersiile solide pentru utilizare într-o tabletă sau capsulă vor fi, în general, 20 amestecate cu alți excipienți sau adjuvanți care se găsesc în mod obișnuit în astfel de forme de dozare. De exemplu, un agent de umplutură exemplificator pentru capsule conține 2:1 (g/g) de dispersie uscată prin pulverizare de compus / HPMCAS-MF (60%), lactoză (flux rapid) (15%), celuloză microcristalină (de ex., Avicel.sup. (R0-102) (15,8%), amidon de sodiu (7%), laurilsulfat de sodiu (2%) și stearat de magneziu (1%).
- 25 Polimerii HPMCAS sunt disponibili în clasele inferioare, medii și superioare, ca Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoa.sup.(R)-MF și, respectiv, Aqoa.sup.(R)-HF de la Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokyo, Japonia. Clasele MF și HF superioare sunt, în general, preferate.
- Următoarele paragrafe descriu formulări exemplificatoare, doze, etc. utile pentru animalele non-umane. Administrarea compuşilor din prezenta invenție și a combinațiilor de compuși din 30 prezenta invenție cu agenți anti-obezitate, poate fi realizată pe cale orală sau non-orală.
- O cantitate dintr-un compus din prezenta invenție sau de o combinație a unui compus din prezenta invenție cu un alt agent anti-obezitate, este administrată astfel încât să se primească o doză eficientă. În general, o doză zilnică care este administrată pe cale orală la un animal, este cuprinsă între aproximativ 0,01 și aproximativ 1.000 mg/kg de greutate corporală, de ex., între 35 aproximativ 0,01 și aproximativ 300 mg/kg sau între aproximativ 0,01 și aproximativ 100 mg/kg sau între aproximativ 0,01 și aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală, sau între aproximativ 0,01 și aproximativ 25 mg/kg, sau aproximativ 0,01 și aproximativ 10 mg/kg sau aproximativ 0,01 și aproximativ 5 mg/kg.
- 40 În mod convenabil, un compus din prezenta invenție (sau combinația) poate fi transportat în apa de băut, astfel încât o doză terapeutică de compus să fie ingerată prin alimentarea zilnică cu apă. Compusul poate fi contorizat direct în apa de băut, preferabil, sub formă de concentrat lichid, solubil în apă (cum ar fi o soluție apoasă de sare solubilă în apă).
- 45 În mod convenabil, un compus din prezenta invenție (sau combinația) poate fi adăugat, de asemenea, direct la furaje, ca atare, sau sub forma unui supliment pentru hrana animalelor, denumit și premix sau concentrat. Un premix sau un concentrat al compusului într-un excipient, diluant sau purtător este mai frecvent utilizat pentru includerea agentului în furaje. Excipienții, diluanții sau purtătorii adecvați sunt lichizi sau solizi, așa cum se dorește, cum ar fi apă, diverse 50 mâncăruri, cum ar fi făină de lucernă, făină de soia, făină de la extracția uleiului din semințe de bumbac, făină de la extracția uleiului de in, făină de știuleți de porumb și făină de porumb, melasă, uree, făină de oase, și amestecuri minerale, așa cum sunt utilizate în mod obișnuit în furajele pentru păsări. Un excipient, diluant sau purtător deosebit de eficient este furajul în sine pentru animalele respective; adică o mică parte din astfel de furaje. Purtătorul facilitează distribuția uniformă a compusului în furajele finite cu care se amestecă premixul. Preferabil, compusul este bine amestecat în premix și, ulterior, în furaj. În acest sens, compusul poate fi dispersat sau 55 dizolvat într-un vehicul uleios adecvat, cum ar fi ulei de soia, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac și altele asemenea, sau într-un solvent organic volatil, și apoi este amestecat cu purtătorul. Se va aprecia că proporțiile de compus din concentrat sunt capabile de variații mari, deoarece cantitatea de compus din furajul finit poate fi ajustată prin amestecarea proporției adecvate de premix cu furajul pentru a se obține un nivel dorit de compus.
- 60 Concentratele cu putere mare pot fi amestecate de către producătorul furajelor cu purtători proteici, cum ar fi făină de la extracția uleiului din soia și alte mâncăruri, așa cum este descris mai

sus, pentru a se produce suplimente concentrate, care sunt adecvate pentru hrănirea directă a animalelor. În astfel de cazuri, animalelor li se permite să consume alimentația obișnuită. În mod alternativ, astfel de suplimente concentrate pot fi adăugate direct la furaje pentru a produce un furaj finit echilibrat nutrițional care conține un nivel eficient terapeutic dintr-un compus din prezenta invenție. Amestecurile sunt bine amestecate prin proceduri standard, cum ar fi într-un blender cu două cochilii, pentru a asigura omogenitatea.

Dacă suplimentul este folosit pentru răspândire la suprafața furajelor, acesta ajută la asigurarea uniformității distribuției compusului pe partea superioară a furajului pe care e răspândit.

Apa de băut și furajul eficiente pentru creșterea depunerii de carne slabă și pentru îmbunătățirea raportului dintre carnea slabă și grăsime, sunt preparate, în general, prin amestecarea unui compus din prezenta invenție cu o cantitate suficientă de furaj pentru animale, pentru a se obține de la aproximativ 10-3 până la aproximativ 500 ppm. de compus în furaj sau în apă.

Furajele medicamentoase preferate pentru porcine, bovine, ovine și caprine conțin, în general, de la aproximativ 1 până la aproximativ 400 de grame dintr-un compus din prezenta invenție (sau combinație) la fiecare tonă de furaj, cantitatea optimă pentru aceste animale fiind, de obicei, aproximativ 50 până la aproximativ 300 de grame la fiecare tonă de furaj.

Furajele preferate pentru păsări și animale domestice de companie conțin, de obicei, aproximativ 1 până la aproximativ 400 de grame și, preferabil, aproximativ 10 până la aproximativ 400 de grame dintr-un compus din prezenta invenție (sau combinație) la fiecare tonă de furaj.

Pentru administrare parenterală la animale, compușii din prezenta invenție (sau combinație) pot fi preparați sub formă de pastă sau o peletă, și sunt administrați sub formă de implant, de obicei, sub pielea capului sau a urechii animalului în care se caută creșterea depunerii de carne slabă și îmbunătățirea raportului dintre carne slabă și grăsime.

Formulările de pastă pot fi preparate prin dispersarea medicamentului într-un ulei acceptabil farmaceutic, cum ar fi ulei de arahide, ulei de susan, ulei de porumb, sau altele asemenea.

Peletele care conțin o cantitate eficientă de compus din prezenta invenție, de compoziție farmaceutică sau de combinație, pot fi preparate prin amestecarea unui compus din prezenta invenție sau a unei combinații cu un diluant, cum ar fi carbowax, ceară carnubă și altele asemenea, și poate fi adăugat un lubrifiant, cum ar fi stearat de magneziu sau de calciu, pentru a îmbunătăți procesul de peletizare.

Se recunoaște, desigur, că mai mult decât o peletă poate fi administrată unui animal pentru a atinge nivelul de doză dorit, care va asigura creșterea depunerii de carne slabă și îmbunătățirea raportului dorit dintre carne slabă și grăsime. Mai mult, implanturile pot fi făcute periodic în timpul perioadei de tratament al animalelor, pentru a menține nivelul adecvat de medicament în corpul animalului.

Prezenta invenție are mai multe caracteristici veterinare avantajoase. Pentru proprietarul de animale de companie sau pentru medicul veterinar care dorește să crească carnea slabă și/sau să taie grăsimea nedorită de la animalele de companie, prezenta invenție furnizează mijloacele prin care acest lucru poate fi realizat. Pentru crescătorii de păsări, vite și porcine, utilizarea metodei din prezenta invenție conduce la obținerea de animale mai slabe, ceea ce dispune la prețuri mai mari de vânzare din industria cărnii.

EXEMPLE

Dacă nu se specifică altfel, materiile prime sunt disponibile, în general, din surse comerciale, cum ar fi Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England) și Tyger Scientific (Princeton, NJ). Au fost utilizate anumite abrevieri și acronime obișnuite care pot include: AcOH (acid acetic), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), DCM (diclormetan), DEA (dietilamină), DIPEA (*N,N*-diizopropiletilamină), DMAP (4-dimetilaminopiridină), DMF (*N,N'*-dimetilformamidă), DMSO (dimetilsulfoxid), EDCI (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă), Et₂O (dietil eter), EtOAc (acetat de etil), EtOH (etanol), HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu hexafluorofosfat metanaminu), HBTU (O-benzotriazol-1-il-*N,N,N'*-tetrametiluroniu hexafluor fosfat), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), IPA (alcool izopropilic), KHMDS (hexametildisilazan de potasiu), MeOH (metanol), MTBE (*tert*-butil metil eter), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidru de sodiu), NaHMDS (hexametildisilazan de sodiu), NMP (*N*-metilpirolidonă), SEM ([2-(Trimetilsilil)etoxi]metil), TEA (trietilamină), TFA (acid trifluoroacetic), THF (tetrahidrofuran), și T₃P (anhidridă a acidului propan fosfonic).

Reacțiile au fost efectuate în aer sau, atunci când au fost folosiți reactivi sau intermediari sensibili la oxigen sau umiditate, într-o atmosferă inertă (azot sau argon). După caz, aparatele de reacție au fost uscate în vid dinamic folosind un pistol termic, și au fost folosiți solvenți anhidri

(produse Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin sau produse DriSolv™ de la EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Solvenții și reactivii comerciali au fost folosiți fără purificare suplimentară. Atunci când a fost indicat, reacțiile au fost încălzite prin iradiere cu microunde folosind microundele Initiator Biotage sau Personal Chemistry Emrys Optimizer.

5 Progresul reacției a fost monitorizat folosind cromatografie în strat subțire (TLC), cromatografie de lichid-spectrometrie de masă (LCMS), cromatografie de lichid de înaltă performanță (HPLC) și/sau cromatografie de gaz-spectrometrie de masă (GCMS). TLC a fost efectuată pe plăci de silicagel pre-acoperite cu un indicator de fluorescență (lungime de undă de excitație de 254 nm), și au fost vizualizate cu lumină UV și/sau cu I₂, KMnO₄, CoCl₂, acid fosfomolibdic și/sau cu pete de

10 molibdat de amoniu ceric. Datele LCMS au fost achiziționate pe un instrument din seria Agilent 1100 cu un automat de probe Leap Technologies, coloane Gemini C18, gradienti MeCN/apă, și cu modificatori, fie TFA, acid formic, fie hidroxid de amoniu. Eluentul coloanei a fost analizat folosind scanarea cu spectrometrul de masă Waters ZQ în ambele moduri de ioni pozitivi și negativi de la 100 până la 1200 Da. Au fost folosite și alte instrumente similare. Datele HPLC au

15 fost achiziționate pe un instrument din seria Agilent 1100 utilizând coloane Gemini sau XBridge C18, gradienti MeCN/apă și modificatori TFA sau hidroxid de amoniu. Datele GCMS au fost achiziționate folosind un cuptor Hewlett Packard 6890 cu un injector HP 6890, coloană HP-1 (12 m × 0,2 mm × 0,33 μm) și gaz purtător de heliu. Proba a fost analizată pe un detector selectiv de masă HP 5973 prin scanare de la 50 până la 550 Da utilizând ionizarea electronică. Purificările au

20 fost efectuate prin cromatografie de lichid de performanță medie (MPLC) utilizând instrumentele Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 sau Biotage Isolera One și cartușele pre-ambalate Isco RediSep sau Biotage Snap. Purificările chirale au fost efectuate prin cromatografie chirală de lichid supercritic (SFC) folosind instrumente Berger sau Thar; Coloane ChiraIPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD sau-OJ; și amestecuri de CO₂ cu MeOH, EtOH, iPrOH sau MeCN, singur sau modificat folosind TFA sau iPrNH₂. Detectarea UV a fost utilizată pentru a

25 declanșa colectarea fracțiunilor.

Datele de spectrometrie de masă sunt raportate din analizele LCMS. Spectrometria de masă (MS) a fost realizată prin intermediul ionizării chimice la presiune atmosferică (APCI), ionizare prin electropulverizare (ESI), ionizare cu impact electronic (EI) sau cu dispersie electronică (ES). Deplasările chimice în spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară de protoni (¹H RMN) sunt date în părți la fiecare milion în jos de la tetrametilsilan, și au fost înregistrate pe spectrometre Varian la 300, 400, 500 sau 600 MHz. Deplasările chimice sunt exprimate în părți la

30 fiecare milion (ppm, δ) cu referire la varfurile reziduale ale solventului deuterizat. Formele de vârf sunt descrise după cum urmează: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; quin, cvintet; m, multiplu; br s, singlet larg; app, aparent. Datele analitice SFC au fost achiziționate pe un instrument analitic Berger, așa cum a fost descris mai sus. Datele de rotație optică au fost

35 achiziționate pe un polarimetru model PerkinElmer 343 folosind o celulă de 1 dm. Cromatografia pe silicagel a fost efectuată, în principal, folosind un sistem Biotage sau ISCO de presiune medie utilizând coloane preambalate de către diverși furnizori comerciali, incluzând Biotage și ISCO. Microanalizele au fost efectuate de către Quantitative Technologies Inc., și au fost în limita a 0,4% din valorile calculate.

Cu excepția cazului în care este menționat altfel, reacțiile chimice au fost efectuate la temperatura camerei (aproximativ 23 de grade Celsius).

Compușii și intermediarii descriși mai jos au fost denumiți utilizând convenția de denumire

45 furnizată împreună cu ChemBioDraw Ultra, versiunea 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). Convenția de denumire furnizată cu ChemBioDraw Ultra, versiunea 12.0 este bine cunoscută de către specialiștii în domeniu, și se crede că convenția de denumire furnizată cu ChemBioDraw Ultra, versiunea 12.0 este, în general, însoțită de recomandările IUPAC (Uniunea Internațională pentru Chimie Pură și Aplicată) privind Nomenclatura chimiei organice și regulile

50 indicelui CAS. Dacă nu se specifică altfel, toți reactanții au fost obținuți comercial fără alte purificări, sau au fost preparați folosind metode cunoscute în literatura de specialitate.

Termenii "concentrat", "evaporat" și "concentrat în vid" se referă la îndepărtarea solventului la presiune redusă pe un evaporator rotativ cu o temperatură a băii mai mică decât 60°C. Abrevierea "min" și "h" reprezintă "minute" și, respectiv, "ore". Termenul "TLC" se referă

55 la cromatografie în strat subțire, "temperatura camerei sau temperatura ambiantă" înseamnă o temperatură cuprinsă între 18 și 25°C, "GCMS" se referă la cromatografie de gaze - spectrometrie de masă, "LCMS" se referă la cromatografie de lichid - spectrometrie de masă, "UPLC" se referă la cromatografie de lichid de înaltă performanță, și "HPLC" se referă la cromatografie de lichid de înaltă presiune, "SFC" se referă la cromatografie de fluid supercritic.

Hidrogenarea poate fi efectuată într-un Parr Shaker în hidrogen gazos sub presiune sau în aparatul de hidrogenare în flux H-Cube Tales-nano la hidrogen complet și la un debit între 1-2 ml/min la temperatura specificată.

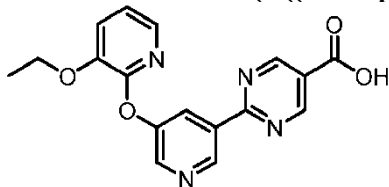
Timpii de retenție în HPLC, UPLC, LCMS, GCMS și SFC au fost măsurați utilizând metodele menționate în proceduri.

Prepararea intermediarilor și a exemplurilor

Procedura generală A: Este adăugată diizopropiletilamină (3,0 echiv) la o soluție de intermediar 1 sau de Intermediar 2 (1 echiv) în dimetilformamidă sau tetrahidrofuran (0,15 M). HATU (1,0 echiv) și amină adecvată (2,0 echiv) au fost adăugate succesiv într-un flacon. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția a fost concentrată și purificată prin HPLC preparativă pentru a se obține produsul specificat, cu excepția cazului în care este menționat altfel.

Procedura generală B: Este adăugată clorură de oxalil (2,0 echiv., 2 M în diclormetan) la o suspensie de Intermediar 1 sau de Intermediar 2 (1,0 echiv) în diclormetan (0,1 M). Dimetilformamidă (10 μL) a fost adăugată la suspensie, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Suspensia s-a transformat într-o soluție în acest timp. Amină (1,0 echiv) și diizopropiletilamină (2,3 echiv) adecvate în diclormetan (0,5 ml) au fost adăugate la amestecului de reacție și au fost agitate la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu diclormetan (2 ml) și a fost spălată succesiv cu hidroxid de sodiu 1N (100 μL) și saramură (100 μL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține produsul specificat, cu excepția cazului în care este menționat altfel.

Intermediar 1: acid 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic



Etapa 1: 3-etoxipiridină

Au fost adăugate carbonat de cesiu (12 moli, 1,5 echiv) și iodură de etil (9,7 moli, 1,2 echiv) la o soluție de 3-hidroxipiridină (8,10 moli, 1,0 echiv) în acetonă (12 L) la 15°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și stratul organic a fost concentrat pentru a se obține produs brut. A fost adăugat acetat de etil (20 L) și a fost spălat cu apă (3x5 L). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține 3-etoxipiridină (620 g, 62%) sub forma unui ulei. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H), 4,07 (q, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

Etapa 2: 3-etoxipiridin-1-oxid

A fost adăugat acid m-cloroperoxibenzoic (6,5 moli, 1,3 echiv) la o soluție de 3-etoxipiridină (5,0 moli, 1,0 echiv) în diclormetan (12 L) la 10°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore. A fost adăugat tiosulfat de sodiu (4 kg, în 5 L de apă). Amestecul de reacție a fost agitat la 15°C timp de 2 ore. A fost adăugată o altă porție de tiosulfat de sodiu (1,5 kg, în 5 L de apă). Amestecul de reacție a fost agitat la 15°C timp de 1 oră. Amestecul a fost extras cu diclormetan (16x10 L). Straturile organice combinate au fost concentrate pentru a se obține produs brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (diclormetan:metanol; 100:1-10:1) pentru a se obține compusul din titlu (680 g, 97%) sub formă de ulei maro. Acesta a fost purificat suplimentar prin triturare cu eter de petrol (4 L) la temperatura camerei timp de 24 de ore, pentru a se obține 3-etoxipiridin-1-oxid (580 g, 83%) sub formă de solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (t, 3H), 4,02 (q, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H).

Etapa 3: 2-((5-Bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxipiridină

Această reacție a fost efectuată în cinci loturi paralele.

Diizopropiletilamină (2,69 moli, 3,7 echiv) și hexafluorofosfat de bromotripirolidinofosfoniu (0,93 moli, 1,3 echiv) au fost adăugate la o soluție agitată de 3-etoxipiridin-1-oxid (0,72 moli, 1,0 echiv) și 3-brom-5-hidroxipiridină (0,72 moli, 1,0 echiv) în tetrahidrofuran (2500 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile, apoi loturile separate au fost combinate într-un singur lot. Suspensia rezultată a fost concentrată până la uscare și a fost dizolvată în diclormetan (25 L). Stratul organic a fost spălat cu hidroxid de sodiu 1N (15 L), apă (3x20 L) și saramură (20 L). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține un ulei. Uleiul brut a fost

purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol: acetat de etil; 10:1-1:1) pentru a se obține produsul brut sub formă de solid maro. Acest solid a fost triturat cu metil terț-butil eter: eter de petrol (1:10; 11 L) pentru a se obține 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxipiridină (730 g, 69%) sub formă de solid galben închis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,49 (d, 1H). MS (ES⁺) 297,1 (M+H).

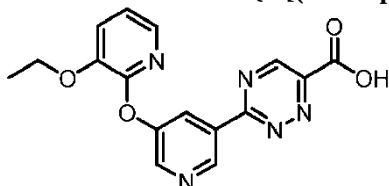
Etapa 4: 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat de etil

O soluție de 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxipiridină (300 mmoli, 1,0 echiv) în tetrahidrofuran (1,3 L) a fost degazată cu azot timp de 30 de minute. Turbo Grignard (390 mmoli, 1,3 echiv, 1,3 M în tetrahidrofuran) a fost adăugat la temperatura camerei cu o viteză care să mențină temperatura internă sub 30°C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 3 ore. Reacția a fost răcită la 10°C și a fost adăugată clorură de zinc (390 mmoli, 1,3 echiv, 1,9 M în 2-metiltetrahidrofuran) pentru a menține temperatura sub 15°C. Suspensia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei până când tot precipitatul a fost dizolvat, și apoi a fost răcită la 10°C. Au fost adăugate ca solide 2-cloropirimidin-5-carboxilat de etil (360 mmoli, 1,2 echiv) și diclor[bis(2-(difenilfosfino)fenil)eter]paladiu(II) (6,00 mmoli, 0,02 echiv). Suspensia rezultată a fost degazată cu azot timp de 30 minute, apoi a fost încălzită la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost prelucrată în condiții apoase, apoi a fost tratată succesiv cu sare disodică a acidului etilendiaminetetraacetic, tiosiliciu și cărbune pentru a îndepărta impuritățile metalice. Compusul brut a fost recristalizat din metanol (450 ml) pentru a se obține 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat de etil (77 g, 70%) sub forma unui solid galben pal. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,46 (q, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (s, 1H).

Etapa 5: acid 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic

Au fost adăugate hidroxid de sodiu (307 mmoli, 1,5 echiv, 4M apos) și metanol (50 ml) la o suspensie de 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat (205 mmoli, 1,0 echiv) în tetrahidrofuran (300 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (400 mL) și a fost extras cu dietil eter:heptani 2:1 (2x 300 mL). Stratul apos a fost acidificat până la un pH de 4 cu acid clorhidric 4M. Suspensia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul a fost filtrat, a fost spălat cu apă și uscat pentru a se obține acid 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (69 g, 100%) sub forma unui solid galben pal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,37 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,41 (d, 1H), 13,9 (br. s, 1H).

Intermediar 2: acid 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-triazin-6-carboxilic



Etapa 1. 6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amină

A fost adăugată apă (120 ml) la un amestec de 3-amino-1,2,4-triazină (104 mmoli, 1,0 echiv) în acetonitril (120 ml), și au fost agitate la temperatura camerei până s-a format o soluție maro. Amestecul a fost răcit la 0°C, a fost tratat cu N-bromosuccinimidă (109 mmoli, 1,05 echiv) într-o manieră în porții, și a fost agitat la 0°C timp de 20 min. După încălzire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu acetat de etil (350 ml) și a fost răcit la 0°C. A fost adăugat carbonat de sodiu (12 g) la amestec și au fost agitate timp de 10 min. Cele două straturi au fost separate, și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (200 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu apos, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate, pentru a se obține 6-brom-1,2,4-triazin-3-amină (10,5 g, 58%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,32 (s, 1H).

Etapa 2. 3-amino-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil

În două loturi separate, a fost adăugat acetat de paladiu (0,87 mmoli, 0,05 echiv) la o soluție de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amină (17 mmoli, 1,0 echiv), trietilamină (35 mmoli, 2,0 echiv), și au fost adăugate xantphos (1,40 mmoli, 0,08 echiv) în etanol (60 ml). Amestecul a fost degazat cu monoxid de carbon și a fost agitat la 85°C într-o atmosferă de monoxid de carbon (16

Psi) timp de 16 ore. Amestecul de reacție răcit a fost diluat cu acetat de etil (60 ml), a fost filtrat printr-un strat de celită și a fost concentrat. Produsele brute din ambele loturi au fost combinate și purificate folosind cromatografie pe coloană (acetat de etil/eter de petrol = 3:7) pentru a se obține 3-amino-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (2,5 g, 88%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (t, 3H), 4,50 (q, 2H), 8,79 (s, 1H).

Etapa 3. 3-clor-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil

A fost adăugat nitrit de terț-butil (4,5 mmoli, 1,5 echiv) la o soluție de 3-amino-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (3,0 mmoli, 1,0 echiv) și clorură de cupru(II) (3,6 mmoli, 1,2) echiv) în acetonitril (15 ml) într-o manieră prin picurare. Amestecul rezultat a fost încălzit la 60°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost tratat cu acid clorhidric rece (10 ml, 1 N). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml), și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și evaporate. Produsul brut a fost purificat folosind cromatografie pe coloană prin eluare cu acetat de etil/eter de petrol (5:95 la 1:1) pentru a se obține 3-clor-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (300 mg, 54%) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (t, 3H), 4,58 (q, 2H), 9,11 (s, 1H).

Etapa 4. 3-Etoxi-2-[[5-(tributiletanil)piridin-3-il]oxi]piridină

A fost adăugat tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,68 mmoli, 0,10 echiv) la o soluție de 2-[[5-bromopiridin-3-il]oxi]-3-etoxipiridină (6,8 mmoli, 1,0 echiv) și hexabutildistanan (7,5 mmoli, 1,1 echiv) în dioxan (40 ml) într-o atmosferă de azot. Reacția a fost încălzită la 110°C și a fost agitată la această temperatură timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu fluorură de potasiu apoasă și a fost agitat timp de 1 h. Suspensia rezultată a fost filtrată printr-un strat de celită și filtratul a fost extras cu acetat de etil (3 x 60 ml). Produsele organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat folosind cromatografie pe coloană (acetat de etil/eter de petrol = 0:100 până la 1:4) pentru a se obține 3-etoxi-2-[[5-(tributiletanil)piridin-3-il]oxi]piridină (1,6 g, 47%) sub forma unui ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, 9H), 1,06-1,11 (m, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,47-1,58 (m, 9H), 4,17 (q, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,37-8,40 (m, 2H).

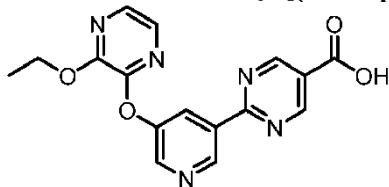
Etapa 5. 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil

A fost adăugat tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,05 mmoli, 0,05 echiv) la un amestec de 3-etoxi-2-[[5-(tributiletanil)piridin-3-il]oxi]piridină (0,99 mmoli, 1,0 echiv) și 3-clor-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (0,99 mmoli, 1,0 echiv) în dioxan (8 ml). Flaconul a fost degazat, pentru a îndepărta oxigenul, prin barbotare ușoară prin azot gazos timp de 2 minute. Flaconul a fost apoi agitat la 115°C timp de 30 de minute sub iradiere cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost tratat cu fluorură de potasiu apoasă și a fost agitat timp de 1 h. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de celită, și filtratul a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe sulfat de sodiu și au fost concentrate. Materialul brut a fost purificat folosind cromatografie pe coloană (acetat de etil / eter de petrol = 1: 4 la 1:1) pentru a se obține 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (150 mg, 41%) sub forma unui ulei galben. MS (ES⁺) 368,0 (M+H).

Etapa 6. Acid 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-triazin-6-carboxilic

A fost adăugat hidroxid de sodiu (1,0 mmoli, 20 echiv, 2M) la o soluție de 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-1,2,4-triazin-6-carboxilat de etil (0,053 mmoli, 1,0 echiv) în metanol (1 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată timp de 1 h. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta metanolul, a fost diluat cu apă și a fost extras cu diclormetan (2 x 15 ml). Stratul apos a fost acidifiat până la pH = 5 cu acid clorhidric 2 N, și a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate până la uscare pentru a se obține produsul (15 mg, 83%) sub forma unui solid galben deschis. MS (ES⁺) 339,9 (M+H).

Intermediar 3: acid 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilic



Etapa 1. 2-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-3-etoxipirazină

5-Bromopiridin-3-ol (32 mmoli, 1,0 echiv) și carbonat de cesiu (39 mmoli, 1,3 echiv) au fost adăugate la o soluție de 2-clor-3-etoxipirazină (32 mmoli, 1,0 echiv) în N-metil-2-pirolidonă (250 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 150°C timp de 1 h. Amestecul de reacție răcit a fost

turnat în apă (300 mL) și a fost extras cu acetat de etil (3 x 250 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat folosind cromatografie pe coloană prin eluare cu eter de petrol/acetat de etil (0% până la 100%) pentru a se obține compusul din titlu (5,0 g, 54%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (t, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa 2. 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilat de etil

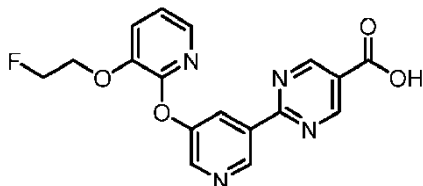
Complex [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) cu diclormetan (124 mg, 0,05 echiv.) a fost adăugat la o suspensie de 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxipirazină (3,4 mmoli, 1,0 echiv.), bis(pinacolato)diboron (4,1 mmoli, 1,2 echiv.) și acetat de potasiu (13 mmoli, 4,0 echiv.) în dioxan (5 ml). Amestecul de reacție a fost purjat cu azot și a fost agitat la 100°C timp de 2 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și a fost stinsă cu apă (50 ml). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (25 ml) și a fost spălat cu saramură (3x 50 ml). Stratul organic a fost concentrat pentru a se obține 2-etoxi-3-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxi)pirazină (1,4 g, 110%) sub forma unui ulei negru care a fost utilizat direct în etapa următoare.

Etil-2-cloropirimidin-5-carboxilat (930 mg, 1,2 echiv.), carbonat de potasiu (1,1 g, 2,0 echiv.) și complex [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) cu diclormetan (150 mg, 0,05 echiv.) au fost adăugate la o soluție de 2-etoxi-3-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxi)pirazină (1,4 g, 4,1 mmol) în dioxan (5 ml). Suspensia neagră a fost spălată cu azot și a fost agitată la 80°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și a fost stinsă cu apă (50 ml). Amestecul a fost extras cu acetat de etil (25 ml), a fost spălat cu saramură (3x 50 ml) și uscat până la reziduu negru. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilat de etil (700 mg, 46 %) sub forma unui solid galben. MS (ES⁺) 367,9 (M+H).

Etapa 4. Acid 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilic

Hidroxid de sodiu (6,8 mmoli, 5,0 echiv, 2M) a fost adăugat la 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilat de etil (1,4 mmoli, 1,0 echiv) în etanol (5 ml). Reacția a fost agitată la 30°C timp de 16 ore. A fost adăugat eter metil terț-butil eter (30 ml) la amestecul de reacție și solidul rezultat a fost filtrat și uscat pentru a se obține acid 2-{5-[(3-etoxipirazin-2-il)oxi]piridin-3-il}pirimidin-5-carboxilic (500 mg, 101%) sub formă de sare de sodiu. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (t, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,45 (s, 1H).

Intermediar 4: acid 2-(5-((3-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic



Etapa 1: 3-(2-fluoroetoxi)piridină

A fost adăugat carbonat de potasiu (1,5 g, 2,0 echiv) la o soluție de 3-hidroxipiridină (500 mg, 1 echiv) și 1-fluor-2-iodoetan (920 mg, 1,0 echiv) în dimetilformamidă (10 ml). Suspensia a fost agitată la 30°C timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu metanol 10% în diclormetan (90 ml), și a fost spălată cu apă (20 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe sulfat de sodiu și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (gradient: 0-4,5% metanol în diclormetan) pentru a se obține 3-(2-fluoroetoxi)piridină (500 mg, 67%) sub forma unui ulei maro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19-4,33 (m, 2H), 4,67-4,74 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 7,22 (dd, 2H), 8,24 (t, 1H), 8,34 (t, 1H).

Etapa 2: 1-oxid de 3-(2-fluoroetoxi)piridină

Acid *m*-cloroperoxibenzoic (2,49 g, 1,2 echiv) a fost adăugat la o soluție de 3-(2-fluoroetoxi)piridină (1,7 g, 1,0 echiv) în diclormetan (30 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie rapidă (gradient: 0-5% metanol în diclormetan) pentru a se obține 1-oxid de 3-(2-fluoroetoxi)piridină (1,2 g, 63%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16-4,22 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,66-4,73 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 7,99 (t, 1H).

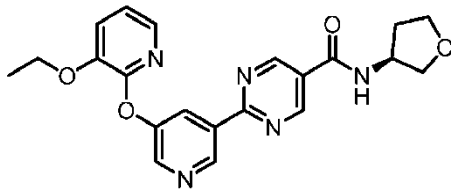
Etapa 3: 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-(2-fluoroetoxi)piridină

Diizopropiletilamină (5,2 ml, 3,8 echiv) a fost adăugată la o soluție del-oxid de 3-(2-fluoretoxi)piridină (1,2 g, 1,0 echiv), 3-bromo-5-hidroxi-piridină (1,3 g, 1,0 echiv) și hexafluorofosfat de bromotripirolidinofosfoniu (4,6 g, 1,3 echiv) în tetrahidrofuran (25 ml) la 13°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (20 ml) și a fost extrasă cu acetat de etil (50 ml). Produsele organice combinate au fost spălate cu clorură de amoniu saturată (3x 20 ml) și cu saramură (100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu și au fost concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (gradient: 0-70% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-(2-fluoretoxi)piridină (1,9 g, 81%) sub forma unui ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,28 - 4,33 (m, 1H), 4,34 - 4,41 (m, 2H), 4,70 - 4,78 (m, 1H), 4,82- 4,82 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,48- 8,52 (m, 2H).

Etapa 4: acid 2-(5-((3-(2-fluoretoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic

Bis(pinacolato)diboron (580 mg, 1,2 echiv), acetat de potasiu (560 mg, 3,0 echiv) și complex [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) cu diclorometan (70 mg, 0,05 echiv) au fost adăugate la o soluție de 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-(2-fluoretoxi)piridină (600 mg, 1,0 echiv) în dioxan (10 ml) la temperatura camerei. Reacția a fost agitată la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (60 ml), a fost spălat cu apă (20 ml) și saramură, apoi a fost concentrat până la un reziduu. Reziduu a fost diluat cu dioxan (15 ml) și apă (5 ml). 2-cloropirimidin-5-carboxilat de etil (310 mg, 1,0 echiv), complex [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) cu diclormetan (61 mg, 0,05 echiv) și carbonat de potasiu (460 mg, 2,0 echiv) au fost adăugate la amestecul de reacție, și suspensia rezultată a fost agitată la 80°C timp de 16 ore. Suspensia a fost filtrată și apoi a fost împărțită între acetat de etil (30 mL) și apă (50 mL). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2x30 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține material brut care a fost purificat prin TLC preparativă (5% metanol în diclormetan) pentru a se obține acid 2-(5-((3-(2-fluoretoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (80 mg, 13%). MS (ES+) 357,0 (M+H).

Exemplul 1: (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă



Clorură de oxalil (13,8 mL, 160 mmoli, 1,2 echiv) și dimetilformamidă (0,510 mL, 6,65 mmoli, 0,05 echiv) au fost adăugate la o suspensie de acid 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (45,0 g, 133 mmoli, 1,0 echiv.) în diclormetan (500 mL). Suspensia a fost agitată timp de 2 ore când s-a obținut o soluție. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a se obține clorură de acid brută sub forma unui solid roșu. O soluție de (S)-tetrahidrofuran-3-amină (12,2 g, 140 mmoli, 1,05 echiv) și diizopropiletilamină (51,0 ml, 293 mmoli, 2,2 echiv) în tetrahidrofuran (100 ml) a fost adăugată prin picurare la o soluție de clorură acidă brută în diclormetan (200 ml) la 0°C. Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei, și a fost agitată timp de 16 ore. Au fost adăugate apă (1,0 L) și acetat de etil (600 ml), și stratul organic a fost separat, a fost spălat cu bicarbonat de sodiu saturat, a fost uscat pe sulfat de magneziu și a fost filtrat. Filtratul a fost tratat cu cărbune activ (20 g), a fost agitat la 65°C timp de 20 minute. Suspensia a fost filtrată caldă, și filtratul a fost concentrat până la un solid galben pal, care a fost recristalizat din metanol în acetat de etil (1:4, 1 L) pentru a se obține (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (43,5 g, 81%) sub forma unui solid incolor. Compusul din titlu a fost combinat cu loturi anterioare (108,7 g, 266,8 mmol) preparate în același mod, și a fost suspendat cu acetat de etil (1,0 L) la 80°C timp de 4 ore. Suspensia a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei și a fost agitată timp de 4 zile. Solidul a fost filtrat, a fost spălat cu acetat de etil (3x200 ml) și a fost uscat în vid înalt la 50°C timp de 24 de ore, pentru a se obține (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (100,5 g, 92%) sub forma unui solid incolor. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (t, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,46-4,55 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,28 (s, 2H), 9,39 (d, 1H). MS (ES+) 408,4 (M+H). Punct de topire 177,5°C. Analiza elementelor pentru C₂₁H₂₁N₅O₄: calculat C, 61,91; H, 5,20; N, 17,19; găsit C, 61,86; H, 5,18; N, 17,30.

Forma solidă din această procedură a fost caracterizată prin analiza difracției de raze X în pulbere (PXRD) și a fost desemnată ca Formă 1.

Preparare alternativă pentru (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (Exemplul 1)

Un reactor de 100 ml a fost încărcat cu acid acetonitril (35 ml), acid 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (5,0 g, 15 mmol) și clorhidrat de (S)-tetrahidrofuran-3-amină (2,2 g, 18 mmoli, 1,2 echiv.). A fost încărcată diizopropiletilamină (18 ml, 103 mmoli, 7,0 echiv) menținând temperatura de la 20°C până la 30°C. O soluție de anhidridă a acidului propan fosonic (T3P) în acetonitril (21 ml, 30 mmoli, 2,0 echiv.) a fost încărcată cu o viteză care a menținut temperatura sub 45°C. Reactorul a fost încălzit la $40 \pm 5^\circ\text{C}$ timp de 1 oră, apoi a fost eșantionat pentru finalizarea reacției. Reacția a fost răcită la 20°C până la 25°C, și a fost adăugat tetrahidrofuran (25 ml). A fost încărcată o soluție de bicarbonat de sodiu (0,5 M, 40 ml), și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. PH-ul a fost verificat și măsurat la 8,5. A fost adăugat acetat de etil (40 ml) și amestecul a fost agitat timp de 15 minute. Amestecul a fost stabilizat și fazele au fost împărțite. Stratul apos a fost transferat într-o pâlnie de separare și a fost extras din nou cu acetat de etil (100 ml). Fazele organice au fost combinate și spălate cu apă (40 ml). Stratul organic a fost transferat într-un reactor de 100 ml în porții, și a fost concentrat în vid până la un volum redus. A fost adăugată metil etil cetonă (100 ml), și amestecul a fost concentrat până la un volum final de aproximativ 60 ml. Vidul a fost îndepărtat și suspensia a fost încălzită la reflux și a fost menținută până când solidele au fost spălate de pe pereții reactorului. Suspensia a fost răcită la 15°C timp de 2 ore și s-a granulat peste noapte. Solidele au fost izolate prin filtrare, spălând reactorul și turta de două ori cu metil etil cetonă (10 ml fiecare). Solidele au fost uscate într-un cuptor în vid la 50°C pentru a se obține 4,86 g (81%) de produs dorit. Forma solidă din această procedură a fost caracterizată prin analiză PXRD și a fost desemnată ca Formă 2.

Transformarea Formei 2 în Formă 1

Intr-un reactor de 100 ml a fost încărcată Formă 2 de (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (Exemplul 1) (10,0 g, 24,6 mmoli, 1,00 echiv.), metil etil cetonă (8,8 ml/g, 88,0 ml) și apă (1,2 ml/g, 12,0 ml). Reactorul a fost încălzit la 50°C timp de 30 de minute. O soluție completă a apărut la aproximativ 44°C. Reactorul a fost răcit la 40°C timp de 30 de minute, apoi a fost însământată Forma 1 de (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (Exemplul 1) (0,050 g, 0,123 mmoli, 0,0050 echiv.) s-a încărcat. După însământare, suspensia tulbură a fost agitată timp de 1 oră înainte de răcire la 5°C timp de 2 ore, și apoi a fost agitată la 5°C timp de 12 ore. O probă de control în proces a fost extrasă și caracterizată prin analiză PXRD pentru a confirma că solidele au fost Forma 1. Suspensia a fost filtrată și reactorul și turta au fost spălate cu metil etil cetonă (2,5 ml/g, 25 mL) la 0°C. Solidele au fost uscate într-un cuptor cu vid la 50°C pentru a se obține 8,15 g (81,5%) de produs dorit. Modelele PXRD ale produsului dorit au fost în concordanță cu Forma 1.

Difracție de raze X în pulbere:

Analiza difracției de raze X în pulbere a fost realizată folosind un difractometru Bruker AXS D8 Advance echipat cu o sursă de radiație cu Cu (lungimea de undă medie $K\alpha$ de 1,54056Å), echipată cu un twin primary care utilizează o oglindă gobe dublă. Radiația difractată a fost detectată de către un detector PSD-Lynx Eye. Atat primarul, cat și secundarul sunt echipate cu fante Soller de 2,5. Tensiunea și amperajul tubului cu raze X au fost stabilite la 40 kV și, respectiv, 40 mA. Datele au fost colectate în goniometrul Theta-Theta într-o scanare cuplată blocată de la 3,0 până la 40,0 grade 2-Theta cu 1000 de pași, utilizând o viteză de scanare de 6 secunde la fiecare pas. Probele au fost preparate prin plasare într-un suport de probă cu fundal redus de siliciu (C79298A3244B261). Datele au fost colectate utilizand software-ul Bruker DIFFRAC Plus. Analiza a fost efectuată cu software-ul EVA diffract plus.

Fișierul de date PXRD nu a fost procesat înainte de căutarea vârfului. Folosind algoritmul de căutare a vârfurilor în software-ul EVA, varfurile au fost selectate cu o valoare de prag de 5 și cu o valoare a lățimii de 0,2. Rezultatul atribuirilor automate a fost verificat vizual pentru a asigura validitatea și ajustările făcute manual, dacă este necesar. Au fost alese, în general, vârfuri cu intensitate relativă $\geq 3\%$. Vârfurile care nu au fost separate sau care au fost în concordanță cu zgomotul au fost, de asemenea, eliminate. O eroare tipică asociată cu poziția de vârf din PXRD menționată în USP este în cadrul $\pm 0,2^\circ$ (USP-941).

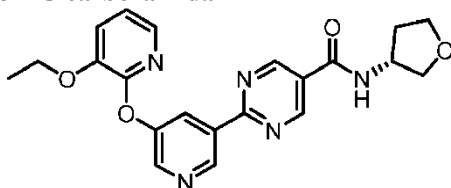
Tabelul 1: Varfurile cheie de PXRD pentru a caracteriza materialul cristalin din Exemplul 1

Forma 1 din Exemplul 1	Forma 2 din Exemplul 1
Unghi 2 Θ (°)	Unghi 2 Θ (°)
5,3, 7,7, 15,4	6,5, 9,3, 13,6

Figura 1 este un model caracteristic de difracție de raze X în pulbere, care arată forma cristalină 1 din Exemplul 1 (Axa verticală: Intensitate (CPS); Axa orizontală: Două theta (grade)).

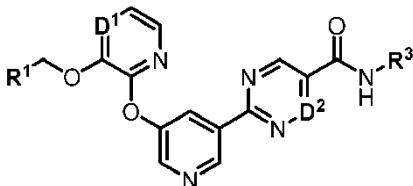
Figura 2 este un model caracteristic de difracție de raze X în pulbere, care arată forma cristalină 2 din Exemplul 1 (Axa verticală: Intensitate (CPS); Axa orizontală: Două theta (grade)).

Exemplul 2: (*R*)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă



Compusul din titlu a fost preparat utilizând metoda generală A cu Intermediar 1 (0,31 mmoli, 1,0 echiv) și sare (*R*)-(+)-tetrahidro-3-furilamină toluenesulfonat (124 mg, 1,5 echiv.). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind acetat de etil în heptani, pentru a se obține (*R*)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (91 mg, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,38 (t, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,19 (q, 2H), 4,46-4,55 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,28 (s, 2H), 9,39 (d, 1H). MS (ES+) 408,3 (M+H).

Exemplele 3.1 – 3.7: Exemplele din Tabelul 2 au fost preparate prin procedura generală A folosind materiile prime adecvate, și au fost analizate prin metodele descrise mai jos. Variabila R³, intermediar (care variază R¹, D¹ și/sau D²) utilizat, și metoda de analiză sunt menționate în Tabelul 2.



Metode analitice:

Metoda A: Xbridge C18, 2,1 × 50mm, 5 μ m, 40°C, fază mobilă 0,0375% TFA în apă, fază mobilă 0,01875% TFA în acetonitril, gradient: 0,00 min 1% B, 0,60 min 5% B, 4,00 min 100% B, 0,8 ml/min, API-ES+.

Metoda B: Xbridge C18, 2,1 × 50mm, 5 μ m, 40°C, fază mobilă A 0,05% NH₄OH în apă, fază mobilă B 100% acetonitril, gradient 0,00 min 5% B, 3,40 min 100% B, 0,8 ml/min, API-ES+.

Metoda C: Waters Atlantis dC18 4,6x50, 5 μ m, fază mobilă A: 0,05% TFA în apă (v/v); fază mobilă B: 0,05% TFA în acetonitril (v/v), Gradient: 95,0% H₂O / 5,0% Acetonitril liniar în 5% H₂O / 95% acetonitril în 4,0 minute, menținere la 5% H₂O / 95% acetonitril până la 5,0 minute. Debit: 2 ml/min

Metoda D: Waters XBridge C18 4,6x50, 5 μ m, fază mobilă A: 0,03% NH₄OH în apă (v/v); fază mobilă B: 0,03% NH₄OH în acetonitril (v/v), Gradient: 95,0% H₂O / 5,0% Acetonitril liniar în 5% H₂O / 95% Acetonitril în 4,0 minute, menținere la 5% H₂O / 95% acetonitril până la 5,0 minute. Debit: 2 ml/min.

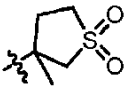
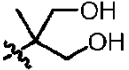
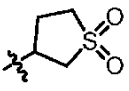
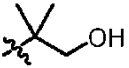
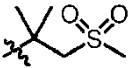
Metoda E: Xtimate C18 5x30mm, 3 μ m, fază mobilă A: 0,1% TFA în apă, fază mobilă B: acetonitril, Gradient: 0,00 min 1% B, 1 min 5% B, 5min 100% B, 8 min 1% B. Debit: 1,2 ml/min

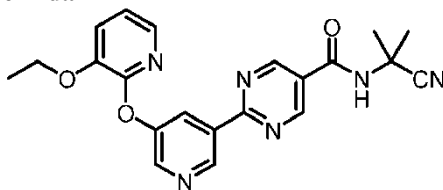
Metoda F: LCMS E (4-302) XBridge C18 2,1*50mm, 5 μ m, fază mobilă: 1,0% acetonitril în apă (0,1% acid formic) până la 5% acetonitril în apă (0,1% acid formic) în 0,6 minute; apoi de la 5,0% acetonitril în apă (0,1% acid formic) până la 100% acetonitril (0,1% acid formic) în 3,4 minute; apoi înapoi la 1,0% acetonitril în apă (0,1% acid formic) până la 4,3 minute și menținere 0,7 minute.

Debit: 0,8 ml/min

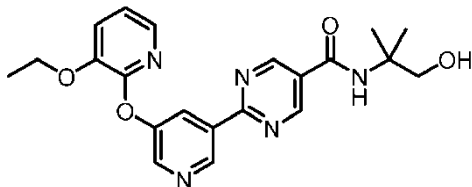
Metoda G: Xbridge C18, 2,0 × 50mm, 5µm, 40°C, fază mobilă 10mM NH₄HCO₃ în apă, fază mobilă B 100% acetonitril, gradient 1,0% B până la 5% B în 0,6 minute, 100% B în 3,4 minute; apoi înapoi la 1,0% B în 0,3 min. Debit: 0,8 ml/min

Tabelul 2

Exemplu	Denumirea compusului	R ³	Numărul intermediarului	MS (ES+) (M+H)	Timpul de retenție (min) și metoda analitică
3.1	2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)pirimidin-5-carboxamidă		1	470	2,310 Metoda C
3.2	N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă		1	426	1,683 Metoda D
3.3	N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă		1	456	3,319 Metoda E
3.4	(S)-3-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă		2	409	2,517 Metoda F
3.5	2-(5-((3-etoxipirazin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă		3	411	2,274 Metoda C
3.6	2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă		1	472	2,548 Metoda F
3.7	(S)-2-(5-((3-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă		4	425,9	2,325 Metoda F

Exemplul 4: N-(2-cianopropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat urmând procedura generală B cu Intermediar 1 (1,0 g, 1,0 echiv) și 2-amino-2-metilpropionitril (436 mg, 1,1 echiv.). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (50-100% acetat de etil în heptani), și a fost tratat cu cărbune. Reziduul rezultat a fost recristalizat din acetat de etil (8 ml) pentru a se obține N-(2-cianopropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (1,1g, 92%) sub forma unui solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (t, 3H), 1,74 (s, 6H), 4,18 (q, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,18 (br. s, 1H), 9,30 (s, 2H), 9,40 (d, 1H). MS (ES+) 405,3 (M+H).

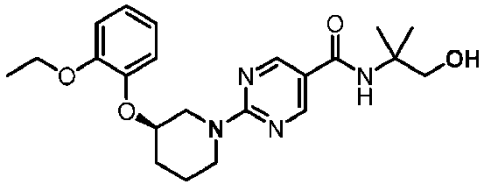
Exemplul 5: 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat urmând procedura generală A cu Intermediar 1 (260 mg, 1,0 echiv) și 2-amino-2-metilpropan-1-ol (103 mg, 1,5 echiv.). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (50-100% acetat de etil în heptani), și a fost recristalizat din acetat de etil:metanol pentru a se obține 2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă (236 mg, 75%) sub forma unui solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 3,55 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,18 (dd, Hz, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,04 (br. s, 1H), 8,34-8,37 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,39 (d, 1H). MS (ES+) 410,3 (M+H).

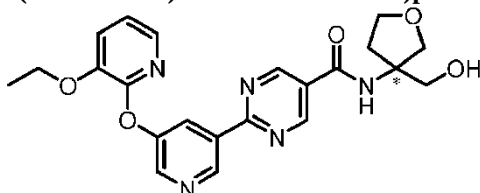
[0203] Tabelul 3 include profilul de eliminare hepatică (Cl_{int}, aplicație în HLM) din Exemplul 5, care a arătat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu Exemplul 19.21 în WO2015140658. Această eliminare redusă semnificativ este mult mai mare decât s-ar fi preconizat, care are în vedere diferența de valori IC₅₀ între structuri și DGAT2 din Exemplul 5 și Exemplul 19.21 din WO2015140658.

Tabelul 3. Puterea DGAT2 și eliminarea metabolică în HLM

Exemplul nr.	Structură	IC ₅₀ DGAT2 [nM]	Cl _{int} , app în HLM [μL/min/mg]
Exemplul 5		14	18
Exemplul 19.21 din WO2015140658		7,9	121

Exemplul nr.	Structură	IC ₅₀ DGAT2 [nM]	CI _{int, app} in HLM [μL/min/mg]
			

Exemplele 6a și 6b: (R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil) tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă și (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi) piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă

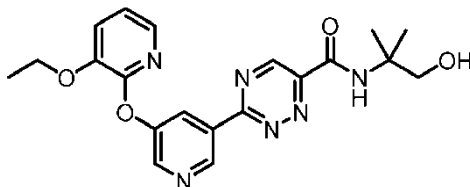


Compușii din titlu au fost preparați utilizând procedura generală A cu Intermediar 1 (840 mg, 1 echiv.) și (3-aminotetrahydrofuran-3-il)metanol (320 mg, 1,1 echiv.). Produsul brut a fost trecut printr-un dop de silice pentru a se obține racematul sub forma unui solid galben care a fost separat prin purificare SFC chirală: Chiral Tech AD-H 250mm x 4,6mm 5μm; izocratic 70% A: dioxid de carbon; fază mobilă în 30% B: 0,2% izopropilamină în izopropanol (v/v). Debit: 60ml/min; contrapresiune = 120 Bar. Primul vârf care eluează din coloană este Exemplul 6a, și al doilea varf este Exemplul 6b.

Enantiomerul 1: Timp de retenție SFC = 9,31 minute. (330 mg) Acest compus a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe coloană (metanol în diclormetan), apoi a fost recristalizat din metanol în acetat de etil, pentru a se obține enantiomer 6a (218 mg, 20%) sub forma unui solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (t, 3H), 2,23 (dt, 1H), 2,29 - 2,37 (m, 1H), 3,82 - 3,91 (m, 2H), 3,92 - 3,95 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,41 (d, 1H). MS (ES+) 438,3 (M+H).

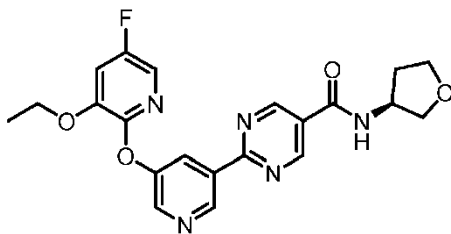
Enantiomerul 2: Timp de retenție SFC = 9,59 minute (300 mg). Acest compus a fost purificat suplimentar prin cromatografie pe coloană (metanol în diclormetan), apoi a fost recristalizat din metanol în acetat de etil, pentru a se obține enantiomer 6b (205 mg, 19%) sub forma unui solid incolor. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (t, 3H), 2,23 (dt, 1H), 2,29 - 2,37 (m, 1H), 3,82 - 3,91 (m, 2H), 3,92 - 3,95 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,22 (s, 2H), 9,41 (d, 1H). MS (ES+) 438,3 (M+H).

Exemplul 7: 3-{5-[(3-etoxipiridin-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă



Compusul din titlu a fost preparat conform procedurii generale A utilizand Intermediar 2 (15 mg, 0,04 mmol) și 2-amino-2-metil-1-propanolul (4,73 mg, 0,053 mmol). Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă în fază inversă, pentru a se obține compusul din titlu (2,8 mg, 16%) sub forma unui solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (t, 3H), 1,47 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,48 (d, 1H). MS (ES+) 411,0 (M+H).

Exemplul 8: (S)-2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă



Etapa 1: 3-etoxi-5-fluoropiridin-1-oxid

Carbonat de cesiu (21,6 g, 3,0 echiv) a fost adăugat la o soluție de 5-fluor-3-piridinol (25 g, 1,0 echiv) și iodură de etil (3,8 g, 1,1 echiv). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a se obține 3-etoxi-5-fluoropiridină (3,1 g, 100%) sub forma unui ulei galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Acid m-cloroperoxibenzoic (5,7 g, 1,5 echiv) a fost adăugat la o soluție de 3-etoxi-5-fluoropiridină (3,1 g, 1,0 echiv) în diclorometan (50 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost purificată direct prin cromatografie rapidă (gradient: 0-5% metanol în diclorometan) pentru a se obține 3-etoxi-5-fluoropiridin-1-oxid (3,30 g, 95%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (t, 3H), 4,14 (q, 2H), 7,20 (dt, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H).

Etapa 2: 2-((5-Bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxi-5-fluoropiridină

Diizopropiletilamină (3,08 g, 3,8 echiv) a fost adăugată la o soluție de 3-etoxi-5-fluoropiridin-1-oxid (1,0 g, 1,0 echiv) și hexafluorofosfat de bromotripirolidinofosfoniu (3,86 g, 1,3 echiv) în tetrahidrofuran (60 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (150 ml) și a fost extrasă cu acetat de etil (3x50 ml). Produsele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu și au fost concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (gradient: 4-24% acetat de etil în eter de petrol) pentru a se obține 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxi-5-fluoropiridină (200 mg, 10%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (t, 3H), 4,12 (q, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,66-7,67 (m, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,48-8,50 (m, 1H).

Etapa 3: 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat de etil

Bis(pinacolato)diboron (243 mg, 1,2 echiv), acetat de potasiu (235 mg, 3,0 echiv) și complex [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) cu diclorometan (29 mg, 0,05 echiv) au fost adăugate la o soluție de 2-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-3-etoxi-5-fluoropiridină (250 mg, 1,0 echiv) în dioxan (5 ml) la temperatura camerei. Reacția a fost agitată la 100°C timp de 2 ore, și apoi a fost răcită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (60 ml) și a fost filtrat prin celită. Filtratul a fost concentrat până la un reziduu, apoi a fost diluat cu dioxan (5 ml) și apă (1 ml). 2-cloropirimidin-5-carboxilat de etil (164 mg, 1,1 echiv), complex [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) cu diclorometan (18 mg, 0,03 echiv) și carbonat de potasiu (166 mg, 1,5 echiv) au fost adăugate la amestecul de reacție, și suspensia rezultată a fost agitată la 80°C timp de 2 ore, apoi a fost lăsată să stea la temperatura camerei timp de 4 zile. Reacția a fost împărțită între acetat de etil (30 ml) și apă (50 ml) și a fost extrasă cu acetat de etil (2x30 ml). Stratul organic a fost separat, a fost spălat cu saramură (50 ml), a fost uscat pe sulfat de sodiu, a fost filtrat și concentrat, pentru a se obține material brut care a fost purificat prin TLC preparativă (5:1 eter de petrol: acetat de etil) pentru a se obține 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat de etil (50 mg, 16%). MS (ES⁺) 385,0 (M+H).

Etapa 4: acid 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic

Hidroxid de sodiu (0,20 ml, 3,0 echiv., 2 M) a fost adăugat la 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilat de etil (50 mg, 1,0 echiv) în etanol (10 ml). Reacția a fost agitată la 25°C timp de 16 ore. Soluția a fost diluată cu apă (50 ml) și a fost extrasă cu acetat de etil (3x30 ml). Stratul apos a fost acidificat cu acid clorhidric (2N) până la un pH de 3. Soluția a fost extrasă cu acetat de etil (15 ml), a fost uscată pe sulfat de sodiu și a fost concentrată, pentru a se obține acid 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (25 mg, 54%) sub forma unui solid galben. MS (ES⁺) 357,0 (M+H).

Etapa 5: (S)-2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat conform procedurii generale A folosind acid 2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxilic (25 mg, 1,0 echiv.) și (S)-tetrahidrofuran-3-amină (18,3 mg, 3,0 echiv.). Materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă, pentru a se obține (S)-2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă (20 mg, 67%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (t, 3H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,14 - 2,28 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 8,37 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,29 (s, 2H), 9,40 (d, 1H). MS (ES⁺) 425,9 (M+H).

DATE FARMACOLOGICE

5 Următoarele protocoale pot fi desigur variate de către specialiștii în domeniu.

Generarea constructului de DGAT2 uman (hDGAT2)

10 Un construct pentru hDGAT2 a fost generat cu o etichetă FLAG N-terminală (o octapeptidă cu secvența de aminoacizi a AspTyrLysAspAspAspLys). Pentru constructul de hDGAT2 marcat cu FLAG, ADNc-ul pentru hDGAT2 a fost sintetizat personalizat la Genscript și a fost clonat în vectorul pFastBac1 (Invitrogen) prin utilizarea enzimelor de restricție BamHI/XhoI pentru a genera un construct pFastBac1-FLAG-hDGAT2 marcat cu aminoacizii 1-388 N-terminali). Constructul a fost confirmat prin secvențiere în ambele direcții.

Exprimarea și prepararea fracțiunii de membrană DGAT2

15 Baculovirusul recombinant pentru hDGAT2 marcat cu FLAG a fost generat în celulele de insecte SF9 utilizând sistemul de expresie a baculovirusului Bac-to-Bac (Invitrogen), conform protocolului producătorului. Pentru exprimarea hDGAT2, celulele SF9 (20 L) crescute în mediu Sf900II au fost infectate cu baculovirus hDGAT2 la o multiplicitate de infecție de 1 într-un sac de undă 20/50P Wave Bioreactor System (GE Healthcare). După 40 de ore de la infecție, celulele au fost apoi recoltate prin centrifugare la 5000 x g. Peletele celulare au fost spălate prin resuspendare în soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) și au fost colectate prin centrifugare la 5000 x g. Pasta de celule a fost congelată rapid în N₂ lichid și a fost depozitată la -80°C cat este necesar. Toate operațiunile de mai jos au fost la 4°C, cu excepția cazului în care este menționat altfel. Celulele au fost resuspendate în tampon de liză (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, 250 mM zaharoză) incluzând acid etilendiaminetetraacetic 1 mM (EDTA) și cocktailul inhibitor complet de protează (Roche Diagnostics) într-un raport de 3 ml tampon la fiecare 1 g de pastă de celule. Celulele au fost lizate prin omogenizator de tip dounce. Resturile celulare au fost îndepărtate prin centrifugare la 1000 x g timp de 20 de minute, și supernatantul a fost centrifugat la 100000 x g timp de 1 oră. Peleta rezultată a fost clătită de trei ori înainte de decantare, prin umplerea tuburilor de ultracentrifuge până la partea superioară cu PBS răcit cu gheață. Peleta spălată a fost resuspendată cu agitare ușoară timp de 1 oră în tampon de liză conținând 3-[(3-colamidopropil)dimetilamoniu]-1-propanesulfonat 8 mM (CHAPS) într-un raport de 1 ml de tampon la fiecare 1 g de pastă de celule inițială, și a fost centrifugată din nou la 100000 xg timp de 1 oră. Supernatantul rezultat a fost alicotat, a fost congelat rapid în N₂ lichid, și a fost depozitat la -80°C până la utilizare.

Analiza DGAT2 in vitro și determinarea valorii IC₅₀ pentru inhibitorii de DGAT2

20 Pentru determinarea valorilor IC₅₀, reacțiile au fost efectuate în Polyplates albe cu 384 de godeuri (Perkin Elmer) într-un volum total de 20 μ L. La 1 μ L de compuși dizolvați în DMSO 100% și urmăriți la baza fiecărei godeuri, au fost adăugați 5 μ L de 0,04% de albumină serică bovină (BSA) (fără acizi grași, Sigma Aldrich), și amestecul a fost incubat la temperatura camerei timp de 15 minute. Frațiunile de membrană hDGAT2 au fost diluate în Hepes-NaOH 100 mM, pH 7,4, MgCl₂ 20 mM conținând fluorofosfonat de metil arahidonil 200 nM (Cayman Chemical; uscat din soluție stoc de acetat de etil în argon gazos și dizolvat în DMSO sub formă de stoc 5 mM). 10 μ L din această soluție enzimatică de lucru au fost adăugați la plăci, și incubarea a continuat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacțiile DGAT2 au fost inițiate prin adăugare de 4 μ L de substraturi conținând 30 μ M [1-¹⁴C] decanoil-CoA (sintetizate personalizat de către Perkin Elmer, 50 mCi/ mmol), și de 1,2-didecanoil-sn-glicerol 125 μ M (lipide polare Avanti) dizolvat în 12,5% acetonă. Amestecurile de reacție au fost incubate la temperatura camerei timp de 40 de minute, și reacțiile au fost oprite prin adăugare de 5 μ L de 1% H₃PO₄. După adăugarea a 45 μ L de MicroScint-E (Perkin-Elmer), plăcile au fost sigilate cu capace Top Seal-A (Perkin-Elmer) și faza de partiționare a substraturilor și produselor a fost realizată folosind un agitator orbital de microplacă HT-91100 (Big Bear Automation, Santa Clara, CA). Plăcile au fost centrifugate la 2000 x g timp de 1 minut într-o centrifugă Allegra 6R (Beckman Coulter) și apoi au fost sigilate din nou cu capace noi înainte de a le citi într-un contor de scintilație Microbeta Wallac Trilux 1450 (Perkin Elmer). Activitatea DGAT2 a fost măsurată prin cuantificarea produsului generat [¹⁴C]tridecanoilglicerol în faza organică superioară.

60 Activitatea de fundal obținută folosind 50 μ M de (R)-1-(2-((S)-1-(4-clor-1H-pirazol-1-ilet)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)piperidin-3-il)(pirolidin-1-il)metanonă (WO 2013150416, Exemplul 196-A) pentru inhibarea completă a DGAT2 a fost scăzut din toate reacțiile. Inhibitorii au fost testați la unsprezece concentrații diferite pentru a genera valorile IC₅₀ pentru fiecare compus. Cele unsprezece concentrații de inhibitori utilizate au inclus, în mod obișnuit, 50, 15,8, 5,

1,58, 0,50, 0,16, 0,05, 0,016, 0,005, 0,0016 și 0,0005 μM . Datele au fost reprezentate grafic ca procent de inhibare față de concentrația de inhibitor, și se potrivesc cu ecuația, $y = 100/[1 + (x/IC_{50})^z]$, în care IC_{50} este concentrația de inhibitor la inhibare de 50%, și z este panta Hill (panta curbei la punctul său de inflexiune).

- 5 Tabelul 4 de mai jos furnizează valorile IC_{50} ale exemplurilor pentru inhibarea DGAT2 în conformitate cu testul descris mai sus. Rezultatele sunt raportate ca medie geometrică a valorilor IC_{50} .

Tabelul 4. Valorile IC_{50} ale Exemplurilor pentru inhibarea DGAT2

Numărul exemplului	IC_{50} de DGAT2 [nM]
1	17,2
2	200
3.1	13,5
3.2	83,6
3.3	196
3.4	181
3.5	238
3.6	35,4
3.7	66,5
4	7,4
5	14,0
6a	20,9
6b	23,2
7	83,0
8	3,7

10 **Determinarea valorilor CI_{50} pentru inhibitorii de DGAT2 în hepatocite umane**

Pentru evaluarea efectelor inhibitorilor de DGAT2 într-un cadru pe bază de celule, hepatocitele umane crioconservate (Lot NON și EBS, Celsis, Chicago, IL) au fost decongelate și placate pe plăci acoperite cu collagen de tip I, conform instrucțiunilor producătorului. După o perioadă de recuperare de peste noapte de 24 de ore, celulele au fost suprapuse cu medii care
 15 conțin 250 $\mu\text{g/ml}$ de Matrigel (BD Biosciences, San Jose, CA). A doua zi, mediul a fost aspirat și înlocuit cu Williams Media E fără ser (Life Technologies, Grand Island, NY) conținând dodecanoat de sodiu 400 μM (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Patruzeci și cinci de minute mai târziu, un inhibitor selectiv de DGAT1 (Exemplul 3, WO2009016462, preparat ca stocuri 100X în 25% DMSO, 75% Williams E Media) a fost adăugat la toate godeurile la o concentrație finală (3
 20 μM) care a suprimat complet activitatea DGAT1 endogenă. Inhibitorii de DGAT2 au fost apoi adăugați la concentrația finală dorită. După o preincubare de 15 minute, 0,2 μCi [$1,3\text{-}^{14}\text{C}$]-glicerol (American Radio Chemicals, St. Louis, MO) au fost adăugați la fiecare godeu, urmați de o incubare de 3 ore. În acest moment mediul a fost îndepărtat, celulele au fost spălate o dată cu PBS și apoi au fost lizate în alcool izopropilic: tetrahidrofuran (9:1) înainte de centrifugare la 3000 rpm
 25 timp de 5 minute. Lipidele radiomarcate au fost separate folosind un sistem cu 2 solvenți, prin cromatografie în strat subțire cu solvent 1 constând din acetat de etil:alcool izopropilic:cloroform:metanol: 0,25% clorură de potasiu în apă (100:100:100: 40,2: 36,1, v/v/v/v) și cu solvent 2 constând din hexan:dietil eter:acid acetic (70:27:3, v/v/v)). Plăcile TLC au fost dezvoltate în solvent 1 într-o treime din înălțimea plăcii, placa a fost uscată în azot și apoi a fost
 30 dezvoltată până la partea superioară a plăcii. După separare, lipidele radiomarcate au fost vizualizate utilizând un sistem molecular Dynamics' PhosphorImager. Concentrațiile care realizează o inhibare la jumătate din maxim (valori IC_{50}) au fost determinate folosind GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) folosind funcția Hill cu referința fixă = 0 (vehicul de control) și panta Hill = 1.

- 35 În acest cadru, Exemplul 1 a arătat media geometrică a valorii IC_{50} de 2,8 nM ($N = 10$).

Efectele inhibitorilor de DGAT2 in vivo asupra nivelului de trigliceride hepatice și plasmatic

Modelul de șobolan cu dietă occidentală a fost utilizat pentru a evalua efectele pe termen lung ale tratamentului cu inhibitori de DGAT2 asupra producției de trigliceride plasmatic și asupra conținutului de trigliceride hepatice. Șobolani Sprague-Dawley masculi au fost adăpostiți în condiții standard de laborator cu un ciclu de întineric de 12 ore, 12 ore de lumină (luminile aprinse la 06:00). Cu două săptămâni înainte de începerea studiului, animalele au fost supuse unei alimentații bogate în grăsimi, cu conținut ridicat de colesterol (D12079b, Research Diets, New Brunswick, NJ). Această alimentație furnizează ~ 43% din kilocalorii din carbohidrați și ~ 41% din kilocalorii din grăsimi. Inhibitorii de DGAT2 au fost administrați oral sub formă de soluție (volum de dozare de 10 mL/kg) în 0,5% HPMCAS-HF și 0,015% SLS în apă DI, pH 8,5 (metilceluloză și hidroxitoluen butilat au fost obținute de la Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Animalele tratate cu vehiculul au primit o soluție apoasă de 0,5% HPMCAS-HF și 0,015% SLS în apă DI, numai cu pH 8,5. Inhibitorii de DGAT2 au fost administrați oral de două ori pe zi timp de 7 zile la 08:00 și 16:00 la 1, 3, 10, 30 și 90 mg/kg. În ziua 8, toate animalele au fost lipsite de hrană la ora 06:00, le-a fost administrat vehicul sau inhibitori de DGAT2 la ora 10:00, și au fost sacrificate la 2 ore după administrare. Șobolani au fost sacrificați prin asfixiere cu dioxid de carbon și sângele a fost recoltat prin vena laterală a cozii. Nivelurile de TG plasmatic au fost determinate folosind un analizor Roche Hitachi Chemistry, conform instrucțiunilor producătorului (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN), iar datele au fost analizate folosind GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Probele de ficat colectate pentru determinarea conținutului de trigliceride hepatice au fost excizate la momentul sacrificării, au fost congelate imediat în azot lichid și au fost menținute la -80°C până la analiză. Pentru evaluarea nivelurilor de trigliceride tisulare, o secțiune de ficat înfășurată în folie de aluminiu a fost pulverizată cu un ciocan, pe un bloc termic din aluminiu într-o baie de azot lichid. Pulverizarea țesutului hepatic a produs o pulbere omogenă. Tamponul de omogenizare, Tris pH 7,4, 98,9 mililitri NaCl 0,9% și 100 microlitri de Triton X 100, a fost amestecat pe o placă de agitare timp de 10 minute înainte de utilizare. Greutăți de probă de aproximativ o sută de miligrame de țesut hepatic omogen au fost cântărite și plasate în tub Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Cat # 6913-100) cu 1 mL de tampon de omogenizare. Toate probele au fost apoi plasate în FastPrep FP120 (MP Biomedicals, Cat # 6001-120) timp de 2 minute sau până când țesutul a fost omogenizat corespunzător. Toate probele au fost apoi centrifugate timp de 30 de secunde la 10000 g, pentru a elimina spuma de la omogenizare. 50 microlitri de probă au fost transferați pe o placă de amestecare sterilă cu 450 microlitri de soluție salină tamponată cu fosfat Dulbeccos (DPBS) pentru a crea o diluție 1:10. După resuspendarea noii probe, toate probele au fost transferate în tuburile de prelevare pentru analizorul clinic Siemens Advia XPT. Testarea trigliceridelor a fost efectuată prin absorbantă și a fost raportată ca miligrame la fiecare decilitru. Trigliceridele au fost apoi normalizate în fiecare gram de țesut în Microsoft Excel.

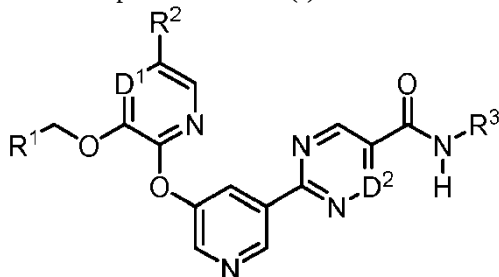
Figurile 3 și 4 rezumă efectele administrării orale cu Exemplul 1 asupra nivelurilor de trigliceride plasmatic și hepatice la șobolani Sprague Dawley hrăniți cu dietă occidentală, în conformitate cu metodele descrise mai sus. Datele sunt media $\pm$ abaterea standard de la 8 animale. Diferența dintre mediile de grup față de vehicul a fost realizată cu un ANOVA cu o singură direcție, urmat de către un test de comparație multiplă al lui Dunnett ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-A1- 2015 259 323

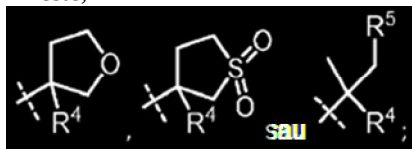
(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula (I)

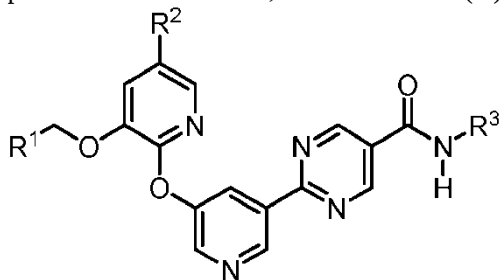


(I)

în care

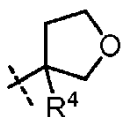
 D^1 și D^2 sunt fiecare, în mod independent, N sau CH; R^1 este H sau (C_1-C_2) alchil opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, dintre fluor și (C_3-C_6) cicloalchil; R^2 este H sau fluor; R^3 este, R^4 este H, ciano sau (C_1-C_4) alchil opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, dintre -OH și $-S(O)_2R^6$; R^5 este H sau -OH; și R^6 este (C_1-C_4) alchil; sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

2. Compusul din revendicarea 1, care are formula (Ia)

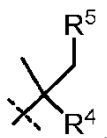


(Ia)

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

3. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^3 este

4. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este



5. Compusul din revendicarea 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^1 este metil.

6. Compusul din revendicarea 4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^1 este metil.

7. Compusul din revendicarea 6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^4 este H, $-CH_2OH$ sau ciano.

8. Compusul din revendicarea 1, care este:

(S)-2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

N-(2-cianopropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

3-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă;

N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-3-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,4-triazin-6-carboxamidă;

N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă; sau

2-(5-((3-etoxipirazin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-carboxamidă;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

9. Compusul din revendicarea 1, care este:

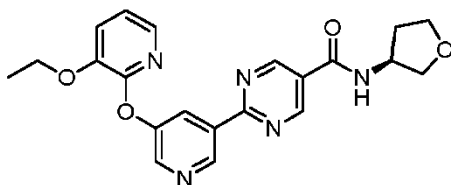
(R)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă; sau

(S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamidă;

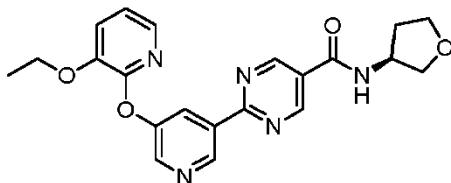
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

11. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



12. O compoziție farmaceutică, care cuprinde un compus conform revendicării 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, prezentă într-o cantitate eficientă terapeutic, în amestec cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

13. Compoziția din revendicarea 12, care cuprinde suplimentar cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent antiinflamator, un agent anti-diabetic și un agent de modulare a colesterolului/lipidelor.

14. Compoziția din revendicarea 13, în care agentul farmaceutic suplimentar menționat este selectat din grupul constând dintr-un inhibitor al acetyl-CoA carboxilazei (ACC), un inhibitor al diacilglicerol O-aciltransferazei 1 (DGAT-1), inhibitori ai monoacilglicerol O-aciltransferazei, un inhibitor al fosfodiesterazei (PDE)-10, un activator de AMPK, o sulfoniluree, o meglitinidă, un inhibitor de α -amilază, un inhibitor de α -glucozidhidrolază, un inhibitor de α -glucozidază, un agonist de PPAR γ , un agonist de PPAR α/γ , o biguanidă, un modulator de peptidă 1 de tip glucagon (GLP-1), liraglutidă, albiglutidă, exenatidă, albiglutidă, lixisenatidă, dulaglutidă, semaglutidă, un inhibitor de protein tirozin fosfatază-1B (PTP-1B), activator de SIRT-1, un inhibitor al dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV), un secreteagog de insulină, un inhibitor al oxidării acizilor grași, un antagonist de A2, un inhibitor al kinazei amino-terminale c-jun (JNK), activatori ai glucokinazei (GKa), insulină, un mimetic de insulină, un inhibitor de glicogen fosforilază, un agonist al receptorului de VPAC2, inhibitori de SGLT2, un modulator al receptorului de glucagon, modulatori de GPR119, derivați sau analogi de FGF21, modulatori ai receptorului de TGR5, modulatori ai receptorului de GPBAR1, agoniști de GPR40, modulatori de GPR120, activatori ai receptorului acidului nicotinic cu afinitate mare (HM74A), inhibitori de SGLT1, inhibitori sau modulatori ai enzimelor carnitină palmitoil transferază, inhibitori ai fructozei 1,6-difosfatază, inhibitori ai aldozei reductază, inhibitori ai receptorilor mineralocorticoizi, inhibitori de TORC2, inhibitori de CCR2 și/sau CCR5, inhibitori ai izoformelor PKC (de ex., PKC α , PKC β , PKC γ), inhibitori ai sintetazei acizilor grași, inhibitori ai serinei palmitoil transferazei, modulatori ai GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteină 4 de legare a retinolului, receptor de glucocorticoid, receptori de somatostatine, inhibitorilor sau modulatori de PDHK2 sau PDHK4, inhibitori de MAP4K4, modulatori ai familiei IL1 incluzând IL1beta, inhibitori de HMG-CoA reductază, inhibitori de squalen sintetază, fibrați, secheștranti ai acizilor biliari, inhibitori de ACAT, inhibitori de MTP, inhibitori ai lipooxygenazei, inhibitori ai absorbției colesterolului, modulatori de PCSK9, inhibitori ai proteinelor de transfer al colesterol esterilor și modulatori de RXRalpha.

15. Compoziția din revendicarea 13, în care agentul farmaceutic suplimentar menționat este un inhibitor al acetyl-CoA carboxilazei (ACC).

16. Compoziția din revendicarea 12, care cuprinde în plus cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând din cisteamină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, cistamină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, un compus anti-oxidant, lecitină, complex de vitamina B, preparate de o sare biliară, antagoniști ai receptorului de Cannabinoid-1 (CB1), agoniști inverși ai receptorului de Cannabinoid-1 (CB1), regulatori ai activității receptorului activat de proliferatorul de peroxizom, un compus benzotiazepinic sau benzotiepinic,

un construct ARN antisens pentru inhibarea protein tirozin fosfatazei PTPRU, o piperidină substituită legată de heteroatom și derivați ai acesteia, un derivat azaciclopentan capabil să inhibe stearoil-coenzima alfa delta-9 desaturază, compus acilamidic care are activitate secretagogă sau inductivă de adiponectină, un compus de amoniu cuaternar, acetat de glatiramer, proteine pentraxin, un inhibitor de HMG-CoA reductază, n-acetil cisteină, compus izoflavon, un antibiotic macrolidic, un inhibitor de galectină, un anticorp, sau orice combinație a acestora.

17. Un compus, conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat pentru utilizare ca medicament.

18. Un compus, conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat pentru utilizare într-o metodă pentru reducerea cu cel puțin un punct în sistemele de notare a gradului de gravitate a bolii ficatului gras nealcoolice sau a steatohepatitei nealcoolice, pentru reducerea nivelului markerilor serici ai activității steatohepatitei nealcoolice, pentru reducerea activității bolii steatohepatitei nealcoolice, sau pentru reducerea consecințelor medicale ale steatohepatitei nealcoolice la om.

19. Un compus din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, pentru utilizare într-o metodă de tratare a ficatului gras, a bolii ficatului gras nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice cu fibroză hepatică, a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză, sau a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză și carcinom hepatocelular la oameni.

20. Un compus din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea steatohepatitei nealcoolice cu fibroză hepatică la om.

21. Un compus, conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului menționat, pentru utilizare într-o metodă de tratare a hiperlipidemiei, diabetului de tip I, diabetului zaharat de tip II, diabetului de tip I idiopatic (tip Ib), diabetului autoimun latent la adulți (LADA), diabetului de tip 2 cu debut timpuriu (EOD), diabetului atipic cu debut în tinerețe (YOAD), diabetului tinerilor cu debut la maturitate (MODY), diabetului legat de malnutriție, diabetului gestațional, bolii coronariene, accidentului vascular cerebral ischemic, restenozei după angioplastie, bolii vasculare periferice, claudicației intermitente, infarctului miocardic, dislipidemiei, lipemiei postprandiale, afecțiunii de scădere a toleranței la glucoză (IGT), afecțiunii de scădere a glucozei plasmatice la repaus alimentar, acidozei metabolice, cetozei, artritei, obezității, osteoporozei, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace congestive, hipertrofiei ventriculare stângi, bolii arteriale periferice, retinopatiei diabetice, degenerescenței maculare, cataractei, nefropatiei diabetice, glomerulosclerozei, insuficienței renale cronice, neuropatiei diabetice, sindromului metabolic, sindromului X, sindromului premenstrual, anginei pectorale, trombozei, aterosclerozei, atacurilor ischemice tranzitorii, accidentului vascular cerebral, restenozei vasculare, hiperglicemiei, hiperinsulinemiei, hipertrigliceridemiei, rezistenței la insulină, scăderii metabolismului glucozei, disfuncției erectile, tulburărilor țesutului pielii și conjunctiv, ulcerărilor piciorului și colitei ulcerative, disfuncției endoteliale și complianței vasculare scăzute, hiper apolipoproteinemiei B, bolii Alzheimer, schizofreniei, tulburărilor cognitive, bolii inflamatorii intestinale, colitei ulcerative, bolii Crohn, și sindromului intestinului iritabil, steatohepatitei nealcoolice (NASH), sau a bolii ficatului gras nealcoolice (NAFLD), la oameni.

22. Două compoziții farmaceutice separate, care cuprind

(i) o primă compoziție conform revendicării 12; și

(ii) o a doua compoziție care cuprinde cel puțin un agent farmaceutic suplimentar selectat din grupul constând dintr-un agent antiinflamator, un agent anti-diabetic și un agent de modulare a colesterolului/lipidelor, și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic;

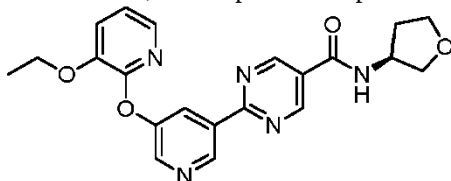
pentru utilizare într-o metodă de tratare a ficatului gras, a bolii ficatului gras nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice, a steatohepatitei nealcoolice cu fibroză hepatică, a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză sau a steatohepatitei nealcoolice cu ciroză și carcinom hepatocelular la oameni.

23. Două compoziții farmaceutice separate pentru utilizare într-o metodă, așa cum este revendicat în revendicarea 22, în care prima compoziție menționată și a doua compoziție menționată sunt administrate simultan.

24. Două compoziții farmaceutice separate pentru utilizare într-o metodă așa cum este revendicat în revendicarea 22, în care prima compoziție menționată și a doua compoziție menționată sunt administrate succesiv și în orice ordine.

25. Un compus pentru utilizare așa cum este revendicat în revendicarea 18, în care metoda reduce hipertensiunea portală, capacitatea de sinteză a proteinelor hepatice, hiperbilirubinemia sau encefalopatia.

26. Un cristal, care cuprinde compusul din revendicarea 1, care are structura:



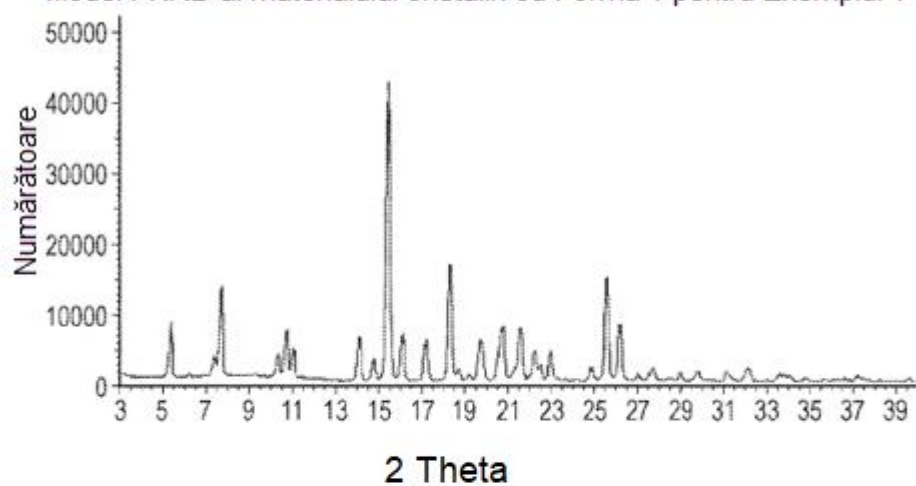
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

27. Cristalul din revendicarea 26, care are un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde valori 2-theta de (radiație CuK α , lungime de undă de 1,54056 Å) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ și $15,4 \pm 0,2$.

28. Cristalul din revendicarea 26, care are un model de difracție de raze X în pulbere care cuprinde valori 2-theta de (radiație CuK α , lungime de undă de 1,54056 Å) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ și $13,6 \pm 0,2$.

FIG. 1

Model PXRD al materialului cristalin cu Forma 1 pentru Exemplul 1

**FIG. 2**

Model PXRD al materialului cristalin cu Forma 2 pentru Exemplul 1

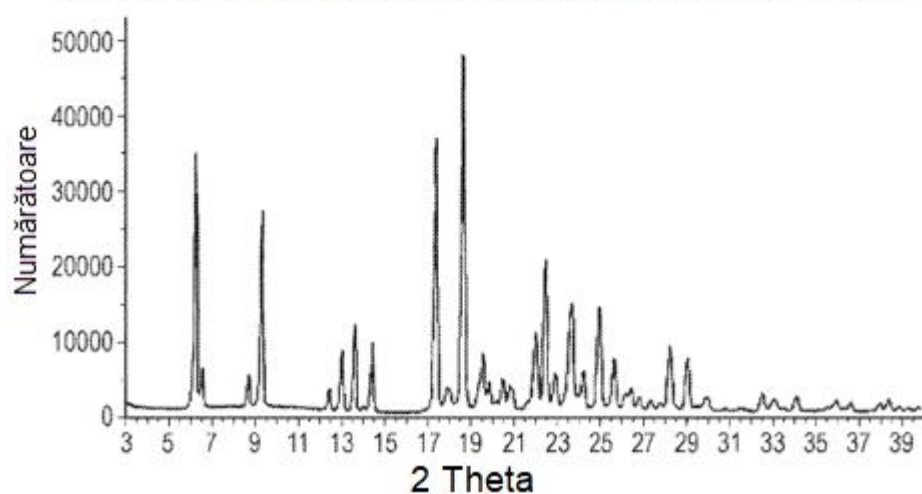
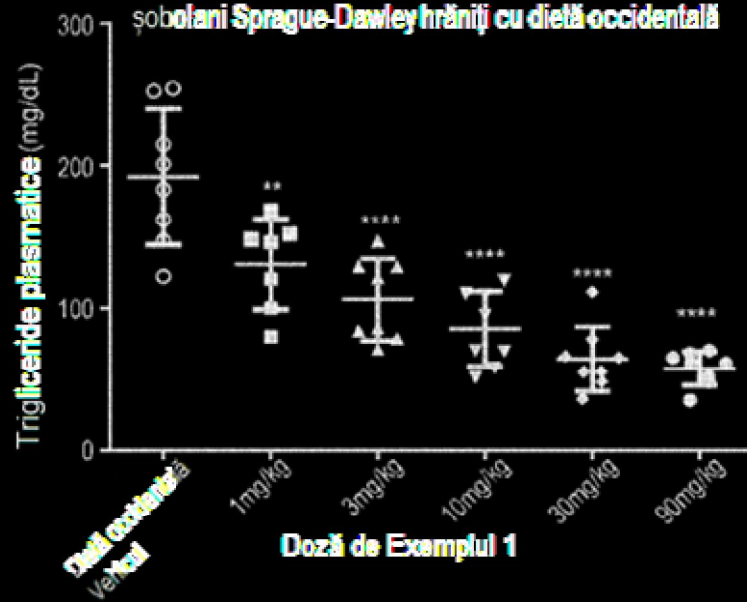


FIG. 3

Efectele Exemplantului 1 asupra trigliceridelor plasmatice la șobolani Sprague-Dawley hrăniți cu dietă occidentală

**FIG. 4**

Efectele Exemplantului 1 asupra trigliceridelor plasmatice la șobolani Sprague-Dawley hrăniți cu dietă occidentală

