

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045908**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.17</p> <p>(21) Номер заявки
202190367</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2019.08.28</p> | <p>(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(54) КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ NASH/NAFLD И РОДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(31) 62/726,172; 62/883,860</p> <p>(32) 2018.08.31; 2019.08.07</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2021.06.21</p> <p>(86) PCT/IB2019/057259</p> <p>(87) WO 2020/044266 2020.03.05</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Эслер Уильям Пол, Росс Трентон
Томас (US)</p> <p>(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-2018051012
WO-A1-2012042433
BLANCO-ANIA DANIEL ET AL.
"Privileged heterocycles: bioactivity and synthesis of 1,9-diazaspiro[5.5]undecane-containing compounds", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NEW YORK, vol. 53, no. 8, 5 October 2017 (2017-10-05), pages 827-845, XP036345367, ISSN: 0009-3122, DOI: 10.1007/S10593-017-2133-6, [retrieved on 2017-10-05], abstract, page 828, column 1 - page 829, page 829; figure 4 page 836, column 1 - column 2 page 836; figure 23; compound 18</p> <p>LEE J. ET AL. "New Trends in Medicinal Chemistry Approaches to Antiobesity Therapy", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD.HILVERSUM, NL, vol. 9, no. 6, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 564-596, XP008122565, ISSN: 1568-0266, DOI: 10.2174/156802609788897853, page 585, line 8.3.1 - page 586; figure 47 page 588, column 1 - column 2</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
- (57) Описаны комбинация (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксиамида или его фармацевтически приемлемой соли и 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний, включающих неалкогольный стеатогепатит (NASH), у млекопитающих.

B1**045908****045908 B1**

Область изобретения

Изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и в той же или в отдельной композиции содержащим 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и родственных заболеваний, например неалкогольного стеатогепатита (NASH) и связанных с метаболизмом заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой клиническую и гистологическую разновидность неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD, определяется наличием $\geq 5\%$ стеатоза печени), которая ассоциируется с увеличением общей смертности от цирроза и заболевания печени в конечной стадии, увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением числа случаев рака, связанного с поражением печени, и рака, не связанного с поражением печени (Sanyal et al, *Hepatology* 2015;61(4):1392-1405). NAFLD является печеночным проявлением метаболического синдрома и представляет собой спектр состояний печени, охватывающий стеатоз, NASH, фиброз, цирроз и в конечном счете печеночноклеточную карциному. NAFLD и NASH считаются первичными жировыми болезнями печени, поскольку на них приходится наибольшая доля индивидуумов с повышенными печеночными липидами. Тяжесть NAFLD/NASH зависит от присутствия липида, инфильтрата воспалительных клеток, баллонирования гепатоцитов и степени фиброза. В настоящее время варианты терапии ограничены лечением ассоциированных состояний (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, *J. Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402).

Была выдвинута гипотеза, что изменения метаболизма липидов вносят вклад в молекулярный патогенез NAFLD и NASH. Стеатоз является необходимым, но не достаточным компонентом патогенеза NASH (Day C, and James O., *Hepatology.* 1998; 27(6): 1463-6). В соответствии с этим многочисленные исследования продемонстрировали, что тяжесть стеатоза предсказывает риск развития сопутствующего стеатогепатита, а также риск прогрессирования цирроза (Sorensen et al, *Lancet.* 1984; 2(8397): 241-4; Wanless I and Lentz J, *Hepatology* 1990; 12(5): 1106-10; Reeves H, et al, *J. Hepatol.* 1996; 25(5): 677-83). Стеатоз печени является следствием дисбаланса продуцирования/обратного захвата в печень и клиренса/удаления TG (триглицериды) (Cohen JC, et al, *Science.* 2011; 332(6037):1519-1523). Предполагается, что снижение стеатоза, метаболического драйвера, поддерживающего развитие NAFLD/NASH, будет приводить к последующему улучшению состояния при воспалении и фиброзе печени.

Ацетил-СоА-карбоксилаза (ACC) и диацилглицеринацилтрансфераза 2 (DGAT2) являются двумя ключевыми ферментами, регулирующими метаболизм липидов. ACC катализирует важнейшую и скорость-ограничивающую стадию в процессе липогенеза de novo (DNL) (Saggerson D, *Annu. Rev. Nutr.* 2008; 28:253-72.). Кроме того, ACC также регулирует митохондриальное бета-окисление жирных кислот посредством аллостерической регуляции фермента карнитинпальмитоилтрансфераза 1 (CPT1) (Saggerson, 2008; Waite M, and Wakil SJ. *J. Biol. Chem.* 1962;237:2750-2757.). Новые данные также свидетельствуют о том, что подавление DNL путем ингибирования ACC может напрямую уменьшать воспаление, сдерживая образование секретирующих воспалительный интерлейкин-17 (IL-17) Т-клеток линии Т-хелперов 17 (клетки Th17) и благоприятствуя развитию противовоспалительных FoxP3(+) регуляторных Т (Treg) клеток (Berod L, et al. *Nat. Med.* 2014; 20(11): 1327-33).

Предполагается, что ингибирование активности ACC оказывает благотворное воздействие на пациентов с NASH по меньшей мере по двум независимым механизмам. Как обобщено выше, люди с NAFLD демонстрируют заметное повышение печеночного DNL и предполагается, что нормализация этого повышенного притока посредством фармакологического ингибирования печеночной ACC снижает стеатоз. Кроме того, эффект ингибиторов ACC, заключающийся в увеличении окисления жирных кислот, также может вносить вклад в снижение содержания жира в печени. В соответствии с этим, было показано, что ингибиторы ACC ингибируют DNL (см. Griffith DA, et al. *J. Med. Chem.* 2014;57(24):10512-10526; Kim CW, et al. *CellMetab.* 2017;26, 394-406; Stiede K, et al. *Hepatology.* 2017;66(2):324-334; Lawitz EJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 (<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.042>)). Кроме того, ожидается, что ингибирование DNL в IL-17-секретирующих Т-клетках подавляет воспаление печени, сдерживая образование воспалительных клеток Th17 (Berod et al., 2014), пути, который может быть важным в патогенезе NASH (Rau M, et al. *J. Immunol.* 2016;196(1):97-105), и благоприятствуя развитию противовоспалительных клеток Treg. Дополнительно, ингибирование ACC может снижать активацию звездчатых клеток и фиброз (Ross et al., 2019).

Триглицериды или триацилглицерины (TG) представляют собой основную форму накопления и хранения энергии у млекопитающих. TG образуются в результате последовательной этерификации глицерина тремя жирными кислотами с различной длиной цепи и различной степенью насыщения (Coleman, R. A., and Mashek, D. G. 2011. *Chem. Rev.* 111: 6359-6386). TG, синтезированные в кишечнике или печени, упаковываются соответственно в хиломикроны или липопротеин очень низкой плотности (VLDL) и экспортируются в периферические ткани, где они гидролизуются до составляющих их жирных кислот и

глицерина под действием липопротеинлипазы (LPL). Образовавшиеся в результате неэтерифицированные жирные кислоты (NEFA) либо могут метаболизироваться дальше, продуцируя энергию, либо могут заново этерифицироваться и накапливаться.

В нормальных физиологических условиях высокоэнергетический ТГ остается секвестрированным в различных жировых депо до тех пор, пока не будет запроса на его высвобождение, после чего он гидролизуются до глицерина и свободных жирных кислот, которые затем высвобождаются в кровоток. Этот процесс жестко регулируется противоположными действиями инсулина и таких гормонов, как катехоламины, которые способствуют отложению и мобилизации запасов ТГ в различных физиологических условиях. В постпрандиальной обстановке инсулин действует, ингибируя липолиз, тем самым ограничивая высвобождение энергии в форме NEFA и гарантируя соответствующее хранение пищевых липидов в жировых депо. Однако у пациентов с диабетом 2 типа способность инсулина подавлять липолиз улучшается, а приток NEFA из адипоцитов повышается ненадлежащим образом. В свою очередь, это приводит к увеличению доставки липида в ткани, такие как мышца и печень. В отсутствие энергетической потребности ТГ и другие метаболиты липидов, такие как диацилглицерин (DAG), могут накапливаться и вызывать потерю восприимчивости к инсулину (Erion, D. M., and Shulman, G. I. 2010. *Nat Med* 16: 400-402). Резистентность к инсулину в мышце характеризуется снижением обратного захвата глюкозы и накоплением гликогена, в то время как в печени потеря передачи сигнала инсулина приводит к разрегулированной выработке глюкозы и чрезмерному продуцированию ТГ-богатых VLDL, отличительным признаком диабета 2 типа (Choi, S. H., and Ginsberg, H. N. 2011. *Trends Endocrinol. Metab.* 22: 353-363). Считается, что повышенная секреция ТГ-обогащенных VLDL, так называемых VLDL1 частиц, стимулирует продуцирование мелких плотных липопротеинов низкой плотности (sdLDL), проатерогенной субфракции LDL, которая ассоциируется с повышенным риском коронарной болезни сердца (St-Pierre, A. C. et al. 2005. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 553-559).

У млекопитающих были охарактеризованы два диацилглицеринтрансферазных (DGAT) фермента (DGAT1 и DGAT2). Хотя эти ферменты катализируют одну и ту же ферментативную реакцию, их соответствующие последовательности не связаны между собой и занимают различные семейства генов. Мыши с нарушением гена, кодирующего DGAT1, устойчивы к вызываемому рационом питания ожирению и имеют повышенное потребление энергии и повышенную активность (Smith, S. J. et al., 2000. *Nat Genet* 25: 87-90). Dgat1^{-/-} мыши проявляют разрегулированное постабсорптивное высвобождение хиломикрон и накапливают липиды в энтероцитах (Buhman, K. K. et al. 2002. *J. Biol. Chem.* 277: 25474-25479). Предполагается, что метаболически благоприятный фенотип, наблюдаемый у этих мышей, управляется потерей экспрессии DGAT1 в кишечнике (Lee, B., et al. 2010. *J. Lipid Res.* 51: 1770-1780). Важно, что, несмотря на дефект в лактации у самок Dgat1^{-/-} мышей, эти животные сохраняют способность синтезировать ТГ, что свидетельствует о существовании дополнительных DGAT ферментов. Это наблюдение и выделение второй DGAT из гриба *Mortierella rammaniana* привели к идентификации и характеристике DGAT2 (Yen, C. L. et al. 2008. *J. Lipid Res.* 49: 2283-2301).

DGAT2 в высокой степени экспрессируется в печени и жире и в отличие от DGAT1 проявляет прервосходную субстратную специфичность к DAG (Yen, C.L., 2008). Делеция гена DGAT2 у грызунов приводит к дефектному внутриматочному росту, тяжелой липемии, нарушению функции кожных барьеров и ранней послеродовой смерти (Stone, S. J. et al. 2004. *J. Biol. Chem.* 279: 11767-11776). Из-за летальности, вызванной потерей DGAT2, большая часть нашего понимания физиологической роли DGAT2 вытекает из исследований, проведенных с антисмысловыми олигонуклеотидами (ASO) в моделях метаболических заболеваний у грызунов. В этой обстановке ингибирование печеночной DGAT2 привело к улучшению профиля липопротеинов в плазме крови (снижение общего холестерина и ТГ) и к снижению печеночного липидного бремени, который сопровождался повышением восприимчивости к инсулину и контролем глюкозы в организме (Liu, Y. et al. 2008. *Biochim. Biophys. Acta* 1781: 97-104; Choi, C. S. et al. 2007. *J. Biol. Chem.* 282: 22678-22688; Yu, X. X. et al. 2005. *Hepatology* 42: 362-371). Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, не выяснены полностью, ясно, что подавление DGAT2 приводит к понижающей регуляции экспрессии многих генов, кодирующих белки, вовлеченные в липогенез, включая стероидный регуляторный элемент-связывающие белки 1c (SREBP1c) и стеароил-СoА-десатуразу 1 (SCD1) (Choi, 2007; Yu, 2005). Параллельно, индуцируются окислительные пути, о чем свидетельствует повышенная экспрессия генов, таких как карнитинпальмитоилтрансфераза 1 (CPT1) (Choi, 2007). Окончательный результат этих изменений заключается в снижении уровней печеночных DAG и ТГ липидов, что, в свою очередь, приводит к повышению восприимчивости к инсулину в печени. Кроме того, ингибирование DGAT2 подавляет печеночную секрецию VLDL ТГ и снижает уровни циркулирующего в крови холестерина. Наконец, уровни аполипопротеина В (АПОВ) в плазме крови подавлялись, возможно вследствие снижения поступления ТГ для липидизации вновь синтезированного белка АПОВ (Liu, 2008; Yu, 2005). Благоприятное влияние ингибирования DGAT2 на гликемический контроль и профиль холестерина в плазме крови свидетельствует о том, что эта мишень может быть ценной в лечении метаболического заболевания (Choi, 2007). Кроме того, наблюдение, что подавление активности DGAT2 приводит к снижению накопления печеночных липидов, свидетельствует о том, что ингибиторы этого фермента могут найти применение в лечении NASH.

В свете вышеизложенного, существует потребность в лекарственных средствах, например пероральных лекарственных средствах, содержащих комбинацию (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (ингибитора DGAT2) или его фармацевтически приемлемую соль и в той же композиции или в отдельной композиции содержащих 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту (ингибитор АССТ) или ее фармацевтически приемлемую соль. Конкретные комбинации, описанные в данном документе, удовлетворяют существующую потребность.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с по меньшей мере 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью, каждый(ая) из которых присутствует в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Изобретение также относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к способу лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества первой композиции и второй композиции и возможно третьей композиции, где

1) первая композиция содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент;

2) вторая композиция содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент; и

3) третья композиция содержит фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовоспалительного агента, противодиабетического агента, противодиабетического агента, противостеатозного агента, холестерина/липид-модулирующего агента и противодиабетического агента, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Изобретение также относится к способу лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества двух отдельных фармацевтических композиций, содержащих

1) первую композицию, которая содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-

(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующий(ую) в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом;

2) вторую композицию, которая содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом; и возможно

3) третью композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из агониста GLP-1R, ингибитора КНК или агониста FXR, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Изобретение также относится к способу лечения сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца, периферического сосудистого заболевания, вазоренально-го заболевания, легочной гипертензии, васкулита, острых коронарных синдромов и модификации сердечно-сосудистого риска, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к способу лечения ожирения, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, дислипидемии, постпрандиальной липемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической невропатии, метаболического синдрома, синдрома X, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, расстройств кожи и соединительной ткани, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гипер-аполипопротеин В-липопротеинемии и лейциноза, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к способу лечения печеночноклеточной карциномы, светлоклеточной карциномы почки, плоскоклеточной карциномы в области головы и шеи, колоректальной аденокарциномы, мезотелиомы, аденокарциномы желудка, аденокортикальной карциномы, папиллярноклеточной карциномы почки, цервикальной и эндоцервикальной карциномы, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы легкого, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

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

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой характерную картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, показывающую кристаллическую Форму 1 DGAT2i Соединения (DGAT2-ингибирующего Соединения) Примера 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 2 представляет собой характерную картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, показывающую кристаллическую Форму 2 DGAT2i Соединения Примера 1 (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 3 демонстрирует иллюстративную картину ДРЛП (дифракция рентгеновских лучей на порошке) Формы 1 Соединения А, полученную на дифрактометре Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенном источником Cu излучения.

Фиг. 4 демонстрирует иллюстративный рамановский спектр Формы 1 Соединения А, полученный с

использованием модуля Nicolet NXR FT-Raman, присоединенного к блоку для Фурье-ИК спектроскопии (инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием).

Фиг. 5 демонстрирует иллюстративный спектр ^{13}C тТЯМР (твердотельный ядерный магнитный резонанс) Формы 1 Соединения А, выполненный на датчике Bruker-BioSpin CPMAS, расположенном в ЯМР-спектрометре Bruker-BioSpin Avance III 500 МГц (^1H частота).

Фиг. 6 демонстрирует иллюстративную картину ДРЛП Формы 2 Соединения А, полученную на дифрактометре Bruker AXS D4 Endeavor, оснащенном источником Cu излучения.

Фиг. 7 демонстрирует иллюстративный рамановский спектр Формы 2 Соединения А, полученный с использованием модуля Nicolet NXR FT-Raman, присоединенного к блоку для Фурье-ИК спектроскопии.

Фиг. 8 демонстрирует иллюстративный спектр ^{13}C тТЯМР Формы 2 Соединения А, выполненный на датчике Bruker-BioSpin CPMAS, расположенном в ЯМР-спектрометре Bruker-BioSpin Avance III 500 МГц (^1H частота).

Фиг. 9 демонстрирует иллюстративную монокристаллическую структуру Формы 2 Соединения А.

На фиг. 10 суммировано воздействие перорального введения в виде монотерапии и в комбинации Соединения А и Соединения D на уровни триглицеридов в плазме крови у крыс Sprague Dawley, получавших Западный рацион питания, измеренные после еды.

На фиг. 11 суммировано воздействие перорального введения в виде монотерапии и в комбинации Соединения А и Соединения D на уровни триглицеридов в плазме крови у крыс Sprague Dawley, получавших Западный рацион питания, измеренные натощак.

На фиг. 12 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на ядерную локализацию SREBP-1 у крыс, получавших Западный рацион питания.

На фиг. 13 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию липогенных генов в печени у крыс, получавших Западный рацион питания, конкретно ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC1).

На фиг. 14 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию липогенных генов в печени у крыс, получавших Западный рацион питания, конкретно синтазы жирных кислот (FASN).

На фиг. 15 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию липогенных генов в печени у крыс, получавших Западный рацион питания, конкретно стерин-СоА-десатуразы (SCD1).

На фиг. 16 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию липогенных генов в печени у крыс, получавших Западный рацион питания, конкретно стеринный регуляторный элемент-связывающего белка 1с (SREBP-1с).

На фиг. 17 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию липогенных генов в печени у крыс, получавших Западный рацион питания, конкретно пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9).

На фиг. 18 суммировано воздействие введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на уровни триглицеридов в печени у крыс Sprague Dawley, получавших Западный рацион питания.

На фиг. 19 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на эластичность печени, маркер воспаления и фиброза печени, у самцов крыс Wistar Hann, получавших рацион питания с дефицитом холина и высоким содержанием жира (CDAHFD).

На фиг. 20 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на иммуногистохимию печеночного альфа-гладкомышечного актина (αSMA), маркера активации миофибробластов и фиброгенеза, у самцов крыс Wistar Hann, получавших CDHFD.

На фиг. 21 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на окрашивание печени красителем Picosirius red у самцов крыс Wistar Hann, получавших CDHFD.

На фиг. 22 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию гена альфа-гладкомышечного актина (αSMA) в печени у самцов крыс Wistar Hann, получавших CDHFD.

На фиг. 23 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на экспрессию гена коллагена 1A1 в печени у самцов крыс Wistar Hann, получавших CDHFD.

На фиг. 24 суммировано воздействие перорального введения Соединения А и Соединения D в виде монотерапии и в комбинации на окрашивание ионизированный кальций-связывающей адаптерной молекулой 1 у самцов крыс Wistar Hann, получавших CDHFD.

Подробное описание изобретения

Изобретение легче понять, если обратиться к нижеследующему подробному описанию иллюстра-

тивных воплощений изобретения и Примерам, включенным в него.

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

Использованное в данном описании единственное число может означать один или более. В пунктах формулы изобретения, использованные в сочетании со словом "содержащая" слова в единственном числе могут означать один или более чем один. В данном документе "другой" может означать по меньшей мере второй или более.

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

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

Иллюстративные пролекарства при расщеплении высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизующие, образующие сложные эфиры остатки соединений по изобретению включают, без ограничения, те из них, которые имеют карбоксильную группировку, где свободный водород замещен (C₁-C₄)алкилом, (C₂-C₇)алканоилоксиметилем, 1-(алканоилокси)этилом, имеющим от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)-этилом, имеющим от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметилем, имеющим от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этилом, имеющим от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этилом, имеющим от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометилем, имеющим от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этилом, имеющим от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидилем, 4-кртонолактонилом, гамма-бутиролактон-4-илом, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₁-C₃)алкилом (таким как β-диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂)алкилом, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил-(C₁-C₂)алкилом и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкилом.

В данном документе стрелка



или волнистая линия



обозначает точку присоединения заместителя к другой группе.

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

"Фармацевтически приемлемые" означает, что вещество или композиция должны быть совместимыми химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, составляющими композицию, и/или с млекопитающим, подлежащим лечению.

В данном документе следующие термины имеют обычное значение для введения фармацевтических агентов: QD означает один раз в сутки, и BID означает два раза в сутки.

В данном документе выражения "реакционно-инертный растворитель" и "инертный растворитель" относятся к растворителю или смеси растворителей, которые не взаимодействуют с исходными веществами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами таким образом, который неблагоприятно воздействует на выход целевого продукта.

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

"Терапевтически эффективное количество" означает количество 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты (Соединение А) в комбинации с количеством (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Соединение D), возможно в комбинации с количе-

ством другого(их) соединения(й), которое лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, описанное в данном документе.

4-(4-(1-Изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метокси пиридин-2-ил)бензойная кислота является селективным ингибитором АСС, и она получена в виде свободной кислоты в Примере 9 в патенте США 8859577, который представляет собой национальную фазу США Международной заявки № РСТ/IB2011/054119, которые все включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. Кристаллические формы соединения описаны в Международной патентной заявке № РСТ/IB2018/058966, опубликованной как WO 2019/102311 31 мая 2019 года.

(S)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид является ингибитором DGAT2 и представляет собой соединение Примера 1 в опубликованной заявке на патент США 2018-0051012A1, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей ее полноте для всех целей.

Термин "проведение лечения", "лечить" или "лечение" в данном документе охватывает превентивное, т.е. профилактическое лечение; паллиативное лечение, т.е. устранение, ослабление или замедление прогрессирующего заболевания пациента (или состояния) или любого повреждения ткани, ассоциированного с этим заболеванием (или состоянием); и реверсию, когда заболевание пациента (или состояние) не только ослабляется, но и любое повреждение ткани, ассоциированное с заболеванием (или состоянием) переходит в лучшее состояние, чем в начале лечения. Это последнее может происходить, например, и без ограничения, в результате одного или более из следующего: демонстрация устранения NASH и/или в результате улучшения оценки фиброза на основе биопсии печени; более низкая инцидентность прогрессирования до цирроза, печеночноклеточной карциномы и/или других связанных с печенью исходов; снижение или улучшение уровня сывороточных маркеров или маркеров на основе изображений активности неалкогольного стеатогепатита; снижение или положительная динамика активности неалкогольного стеатогепатита; или снижение медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита.

Представляется, что введение ингибитора АСС может оказывать положительное воздействие по отношению к снижению печеночных TG и потенциально другие благоприятные воздействия на лечение NASH. Сообщалось, что увеличение уровней циркулирующих в крови TG является механистическим следствием ингибирования печеночной АСС (Kim et al, 2017), хотя дозы ингибиторов АСС, которые только частично ингибируют DNL, могут не давать повышения циркулирующих в крови TG (Bergman et al., (2018) J. of Hepatology, Volume 68, S582). В WO2016/112305 приведены способы лечения, стабилизации или уменьшения тяжести или прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени с использованием ингибитора АСС, одного или с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Было выявлено, что введение 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метокси пиридин-2-ил)бензойной кислоты, возможно вводимой в виде фармацевтически приемлемой соли, может привести к подъему уровней циркулирующих в крови TG (обычно измеряемых в плазме крови) у крыс Sprague Dawley, получавших Западный рацион питания, как наблюдалось у субъектов-людей.

Соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, могут существовать в разных стереоизомерных формах. Если конкретно не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть изобретения. Кроме того, изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по изобретению включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, то и цис-, и транс-формы, а также смеси, входят в объем изобретения.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, типично жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) на смоле с асимметрической стационарной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, типично гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, типично от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, типично 0,1% диэтиламина (DEA) или изопропиламина. Концентрирование элюента дает обогащенную смесь.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереоизомеры на основе их физико-химических различий способами, общеизвестными специалистам в данной области, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), путем разделения диастереоизомеров и превращения (например, гидролиза) индивидуальных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры могут быть также разделены с использованием хиральной ЖХВД колонки. Альтернативно, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы с использованием оптически активного исходного вещества посредством асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов,

катализаторов или растворителей или путем превращения одного стереоизомера в другой посредством асимметрического превращения.

Если соединения по изобретению имеют два или более стереогенных центров, и абсолютная или относительная стереохимия дана в названии, то обозначения R и S относятся соответственно к каждому стереогенному центру в возрастающем численном порядке (1, 2, 3 и т.д.) согласно стандартным схемам номеров IUPAC для каждой молекулы. Если соединения по изобретению имеют два или более стереогенных центров, и абсолютная или относительная стереохимия дана в названии или структуре, то понятно, что название или структура охватывает все формы соединения, включая рацемическую форму.

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

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

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

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

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые меченные изотопом соединения по изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. H, и углерод-14, т.е. C, особенно полезны в этих целях ввиду легкости их включения и наличия готовых средств детектирования.

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

Замещение позитронно-испускающими изотопами, такими как C, F, O и N, может быть полезным в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом.

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

Соединения по изобретению могут быть выделены и использованы *per se*, или, когда это возможно, в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "соли" относится к неорганическим и органическим солям соединения по изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединения или отдельно путем обработки соединения подходящей органической или неорганической кислотой или подходящим органическим или неорганическим основанием и выделения образовавшейся в результате соли. Кислотами, которые используются для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты вышеупомянутых основных соединений по данному изобретению, являются кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты (т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тарtrat, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, нафтиллат, мезилат, глюкогептаноат, лактобионат, лаурилсульфонат, гексафторфосфат, бензолсульфонат, тозилат, формиат, трифторацетат, оксалат, безилат, пальмитиат, памоат, малонат, стеарат, лаурат, малат, борат, пара-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат))).

Изобретение также относится к солям присоединения основания соединений по изобретению. Химическими основаниями, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания тех соединений по изобретению, которые являются кислотными по природе, являются основания, которые образуют нетоксичные соли оснований с

такими соединениями. Такие нетоксичные соли включают, без ограничения, соли, получаемые из фармакологически приемлемых катионов, таких как катионы щелочных металлов (например, лития, калия и натрия) и катионов щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммониевые соли или водорастворимые соли присоединения амина, такие как соли присоединения N-метилглюкамина (меглюмина), тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и низшего алканаолааммония и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов (см., например, Berge, et al. J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)).

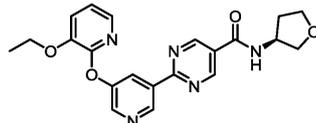
Некоторые соединения по изобретению могут существовать в более чем одной кристаллической форме (и они обычно называются "полиморфами"). Полиморфы могут быть получены в результате кристаллизации в различных условиях, например с использованием разных растворителей или разных смесей растворителей для перекристаллизации; кристаллизации при разных температурах; и/или при разных режимах охлаждения, в диапазоне от очень быстрого до очень медленного охлаждения во время кристаллизации. Полиморфы могут быть получены также путем нагревания или плавления соединения по изобретению с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов может быть определено методами ЯМР-спектроскопии с использованием твердотельного датчика, ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей на порошке или такими другими методами.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с по меньшей мере 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью, каждый(ая) из которых присутствует в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В дополнительном воплощении композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовоспалительного агента, противодиабетического агента и холестерина/липид-модулирующего агента.

В дополнительном воплощении композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительном воплощении фармацевтическая композиция содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид в виде кристаллического твердого вещества структуры:

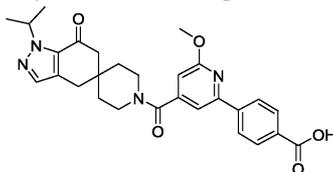


или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном воплощении кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета (CuK α излучение, длина волны 1,54056 Å) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ и $15,4 \pm 0,2$.

В дополнительном воплощении кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета (CuK α излучение, длина волны 1,54056 Å) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 0,2$.

В дополнительном воплощении фармацевтическая композиция содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в виде кристаллического твердого вещества структуры:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном воплощении кристаллическое твердое вещество представляет собой 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диольную соль 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты.

В дополнительном воплощении фармацевтическая композиция дополнительно содержит по мень-

шей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-(5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном воплощении заболевание или состояние представляет собой жировую болезнь печени. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольной стеатогепатит. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с фиброзом печени. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом и с печеночноклеточной карциномой. В другом воплощении заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом и с заболеванием, связанным с метаболизмом.

В дополнительном воплощении способ включает в себя по меньшей мере один другой фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC), ингибитора диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), ингибиторов моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатора АМПК, сульфонилмочевины, меглитинида, ингибитора α -амилазы, ингибитора α -глюкозилгидролазы, ингибитора α -глюкозидазы, агониста PPAR γ , агониста PPAR α/γ , бигуанида, модулятора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), лираглутида, албиглутида, эксенатида, албиглутида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида, ингибитора протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B), активатора SIRT-1, ингибитора дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), секретагога инсулина, ингибитора окисления жирных кислот, антагониста A2, ингибитора c-jun аминоконцевой киназы (JNK), активаторов глюкокиназы (GKa), инсулина, миметика инсулина, ингибитора гликогенфосфорилазы, агониста рецептора VPAC2, ингибиторов SGLT2, модуляторов глюкагоновых рецепторов, модуляторов GPR119, производных или аналогов FGF21, модуляторов рецептора TGR5, модуляторов рецептора GPBAR1, агонистов GPR40, модуляторов GPR120, высокоаффинных активаторов рецептора никотиновой кислоты (HM74A), ингибиторов SGLT1, ингибиторов или модуляторов пальмитоилтрансферазных ферментов, ингибиторов фруктоза-1,6-дифосфатазы, ингибиторов альдозаредуктазы, ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов TORC2, ингибиторов CCR2 и/или CCR5, ингибиторов изоформ PKC (например PKC α , PKC β , PKC γ), ингибиторов синтетазы жирных кислот, ингибиторов серинпальмитоилтрансферазы, модуляторов GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, рецепторов соматостатина, ингибиторов или модуляторов PDHK2 или PDHK4, ингибиторов MAP4K4, модуляторов семейства IL1, включая IL1бета, ингибиторов HMG-СоА-редуктазы, ингибиторов скваленсинтетазы, фибратов, секвестрантов желчных кислот, ингибиторов ACAT, ингибиторов МТР, ингибиторов липоксигеназы, ингибиторов всасывания холестерина, модуляторов PCSK9, ингибиторов белков переноса холестероловых эфиров и модуляторов RXRРальфа.

В дополнительном воплощении способ включает в себя по меньшей мере один другой фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из цистеамина или его фармацевтически приемлемой соли, цистамина или его фармацевтически приемлемой соли, соединения-антиоксиданта, лецитина, комплекса витаминов В, желчных солевых препаратов, антагонистов каннабиноидного рецептора 1 (CB1), обратных агонистов каннабиноидного рецептора 1 (CB1), регуляторов активности рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, бензодиазепинового или бензотиапипинового соединения, антисмысловой РНК-конструкции для ингибирования протеинтирозинфосфатазы PTPRU, гетероатом-связанного замещенного пиперидина и его производных, производного азациклопентана, способного ингибировать стеароил-коэнзим альфа дельта-9-десатуразу, ациламидного соединения, обладающего активностью секретагога или индуктора адипонектина, четвертичного аммониевого соединения, глатирамера ацетата, пентраксиновых белков, ингибитора HMG-СоА-редуктазы, N-ацетилцистеина, изофлавонового соединения, макролидного антибиотика, ингибитора галектина, антитела или любой их комбинации.

В дополнительном воплощении способ включает в себя по меньшей мере один другой фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиримидин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в системах бальной оценки неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном воплощении способ включает в себя по меньшей мере один другой фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиримидин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом воплощении, настоящее изобретение относится к способу лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой у людей, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества двух отдельных фармацевтических композиций, содержащих

1) первую композицию, которая содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующий(ую) в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом;

2) вторую композицию, которая содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом; и возможно

3) третью композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовоспалительного агента, противодиабетического агента, противодиабетического агента, противодиабетического агента, противостеатозного агента и холестерина/липид-модулирующего агента и противодиабетического агента, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении указанную первую композицию и указанную вторую композицию вводят одновременно. В другом воплощении композиция содержит первую композицию, вторую композицию и третью композицию.

В дополнительном воплощении способ включает в себя третью композицию, где по меньшей мере один другой фармацевтический агент выбран из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиримидин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом воплощении настоящего изобретения (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью присутствует в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В другом воплощении настоящего изобретения (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с по меньшей мере 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически прием-

лемой солью присутствует в фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В другом воплощении настоящего изобретения композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей агониста GLP-1R, ингибитора КНК, агониста FXR, противовоспалительного агента, противодиабетического агента, противифибротического агента, противостеатозного агента и холестерин/липид-модулирующего агента.

В другом воплощении способ лечения метаболического или связанного с метаболизмом заболевания, состояния или расстройства включает стадию введения пациенту терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью.

В другом воплощении способ лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из гиперлипидемии, диабета I типа, сахарного диабета II типа, идиопатического диабета I типа (тип Ib), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), диабета 2 типа с ранним началом (EOD), атипичного диабета с началом в молодом возрасте (YOAD), диабета зрелого возраста у молодых (MODY), диабета, связанного с недостаточностью питания, гестационного диабета, коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, рестеноза после ангиопластики, периферического сосудистого заболевания, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда (например, некроза и апоптоза), дислипидемии, постпрандиальной липидемии, состояний нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, метаболического ацидоза, кетоза, артрита, ожирения, остеопороза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, периферического артериального заболевания, диабетической ретинопатии, дегенерации желтого пятна, катаракты, диабетической нефропатии, гломерулосклероза, хронической почечной недостаточности, диабетической невропатии, метаболического синдрома, синдрома X, предменструального синдрома, коронарной болезни сердца, стенокардии, тромбоза, атеросклероза, инфаркта миокарда, преходящей ишемической атаки, инсульта, сосудистого рестеноза, гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гиперглицеридемии, резистентности к инсулину, нарушенного метаболизма глюкозы, состояний нарушенной толерантности к глюкозе, состояний нарушенного уровня глюкозы в плазме крови натощак, ожирения, эректильной дисфункции, расстройств кожи и соединительной ткани, изъязвлений стоп и неспецифического язвенного колита, эндотелиальной дисфункции и нарушения эластичности сосудов, гипер-аполипопротеин В-липопротеинемии, болезни Альцгеймера, шизофрении, нарушения когнитивной способности, воспалительного кишечного заболевания, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), включает введение терапевтически эффективного количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества Соединения D или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном воплощении способ лечения метаболического или связанного с метаболизмом заболевания, состояния или расстройства, включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере двух отдельных фармацевтических композиций, содержащих

1) первую композицию, которая содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, присутствующий(ую) в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом;

2) вторую композицию, которая содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, присутствующую в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом; и возможно

3) третью композицию, содержащую по меньшей мере один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из агониста GLP-1R, ингибитора КНК, агониста FXR, противовоспалительного агента, противодиабетического агента, противифибротического агента, противостеатозного агента и холестерин/липид-модулирующего агента и противодиабетического агента, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном другом воплощении способ по изобретению осуществляют, когда указанную первую композицию, указанную вторую композицию и указанную третью композицию вводят одновременно.

В еще одном воплощении способ по изобретению осуществляют, когда первую композицию, указанную вторую композицию и указанную третью композицию вводят последовательно и в любом порядке.

В одном воплощении, когда вводят три агента, тогда первый агент и второй агент вводят одновременно, а третий агент вводят впоследствии. В другом воплощении, три отдельных агента вводят последовательно в любом порядке.

В одном воплощении, когда вводят три агента, тогда третий агент содержит агонист GLP-1R. Аго-

нист GLP-1R 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота или ее фармацевтическая соль [такая как ее 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диолевая соль, также известная как ее трис-соль], а также другие агонисты GLP-1R и способы получения этих соединений описаны в патенте США № 10208019, описание которого во всей его полноте и для всех целей включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых воплощениях агонист GLP-1R выбран из группы, состоящей из лираглутида, албиглутида, эксенатида, албиглутида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, эфпегленатида, тех, которые описаны в WO2018109607, и DIAS-TX2.

GLP-1 представляет собой гормон инкретин длиной 30 аминокислот, секретируемый L-клетками в кишечнике в ответ на прием пищи. Было показано, что GLP-1 стимулирует секрецию инсулина физиологическим и глюкоза-зависимым образом, снижает секрецию глюкагона, ингибирует опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. В неклинических экспериментах GLP-1 промотирует постоянную компетентность бета-клеток, стимулируя транскрипцию генов, важных для секреции глюкоза-зависимого инсулина и промотируя неогенез бета-клеток (Meier, et al. *Biodrugs*. 2003; 17 (2): 93-102).

У здорового индивидуума GLP-1 играет важную роль в регуляции поспрандиальных уровней глюкозы в крови, стимулируя глюкоза-зависимую секрецию инсулина поджелудочной железой, приводя к увеличению всасывания глюкозы на периферии. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, приводя к снижению печеночного выделения глюкозы. Кроме того, GLP-1 задерживает опорожнение желудка и замедляет моторику тонкой кишки, задерживая всасывание пищи. У людей с T2DM нормальный постпрандиальный рост GLP-1 отсутствует и понижен (VilSBoll T, et al. *Diabetes*. 2001. 50; 609-613).

Hoist (*Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) и Meier (*Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) описывают, что агонисты рецептора GLP-1, такие как GLP-1, лираглутид и эксендин-4, имеют 3 основных активности для улучшения гликемического контроля у пациентов, таких как пациенты с T2DM, за счет снижения уровня глюкозы натощак и уровня постпрандиальной глюкозы (FPG и PPG): (1) увеличение глюкоза-зависимой секреции инсулина (улучшение первой и второй фазы), (2) подавление активности глюкагона в гипергликемических условиях, (3) замедление скорости опорожнения желудка, приводящее к замедлению всасывания глюкозы из пищи.

В другом воплощении, когда вводят три агента, тогда третий агент содержит ингибитор КНК.

В некоторых воплощениях ингибитор КНК представляет собой [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-Метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусная кислота (в том числе в форме кристаллической свободной кислоты) является ингибитором кетогексоксикиназы и описана в Примере 4 в патенте США № 9809579, описание которого во всей его полноте и для всех целей включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых воплощениях ингибитор КНК представляет собой кристаллическую форму свободной кислоты [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты.

Кетогексокиназа (КНК) является важнейшим ферментом в метаболизме фруктозы и катализирует превращение фруктозы в фруктоза-1-фосфат (F1P). КНК экспрессируется в виде двух альтернативных мРНК сплайс-вариантов, обозначенных КНК_а и КНК_с, возникающих вследствие альтернативного сплайсинга третьего экзона. Аффинность и способность КНК_с к фосфорилированию фруктозы намного сильнее, чем у КНК_а, о чем свидетельствует намного более низкий K_m (Ishimoto, Lanaspа et al., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). В то время как КНК_а экспрессируется повсеместно, экспрессия КНК_с наивысшая в печени, почке и кишечнике, первичных сайтах метаболизма фруктозы в организме (Diggle CP, et al. (2009) *J Histochem Cytochem* 57:763-774; Ishimoto, Lanaspа, et al., *PNAS* 109, 4320-4325, 2012). Дополнительно, было сообщено о мутациях с потерей функции у людей, и был применен термин Эссенциальная фруктозурия (OMIM #229800), без неблагоприятных эффектов за исключением появления фруктозы в моче после употребления сахара.

Более тяжелое состояние, вовлеченное в метаболизм фруктозы, представляет собой наследственную непереносимость фруктозы (HFI, OMIM #229600), причиной которой являются дефекты в альдолазе В (GENE: ALDOB), которая является ферментом, ответственным за разрушение F1P, и располагается сразу после КНК стадии в этом пути (Bouteldja N, et. al, *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010 Apr;33(2):105-12; Tolan, DR, *Hum Mutat.* 1995;6(3):210-8; <http://www.omim.org/entry/229600>). Это редкое расстройство, которое поражает, по оценкам, 1 из 20000 людей, и мутации приводят к накоплению F1P, истощению АТФ и увеличению мочевой кислоты, комбинация которых вызывает гипогликемию, гиперурицемию и молочный ацидоз, среди других метаболических расстройств. HFI ухудшает способность организма метаболизировать пищевую фруктозу, что приводит к острым симптомам, таким как рвота, тяжелая гипогликемия, диарея и абдоминальный дистресс, что приводит к долгосрочным дефектам роста, повреждению печени и почек и потенциальной смерти (Ali M et al, *J. Med. Genet.* 1998 May;35(5):353-65). Как правило, пациенты страдают в течение первых лет жизни до постановки диагноза, и единственным курсом лечения является от-

каз от фруктозы в рационе. Это становится актуальным из-за присутствия этого макропитательного вещества в большинстве продуктов питания. Помимо физических симптомов, многие пациенты испытывают эмоциональную и социальную изоляцию вследствие своего необычного питания и постоянно борются за соблюдение строгих диетических ограничений (HFI-INFO Discussion Board, <http://hfiinfo.proboards.com>. Accessed 14 December 2015). Даже когда они кажутся несимптоматическими, у некоторых пациентов развивается NAFLD и заболевание почек, что подчеркивает неадекватность самонавязываемых диетических ограничений как единственного варианта лечения, а также высокую неудовлетворенную медицинскую потребность в отношении этого состояния.

В гипергликемических условиях эндогенное продуцирование фруктозы происходит через полиольный путь, путь, по которому глюкоза превращается в фруктозу с сорбитом в качестве промежуточного соединения. Активность этого пути увеличивается с гипергликемией. В этих исследованиях авторы продемонстрировали, что нуль-мыши по КНК были защищены от увеличения веса, индуцированного глюкозой, резистентности к инсулину и печеночного стеатоза, что свидетельствует о том, что при гипергликемических состояниях эндогенно продуцируемая фруктоза может способствовать развитию резистентности к инсулину и печеночного стеатоза (Lanaspa, M.A., et al., *Nature Comm.* 4, 2434, 2013). Таким образом, ингибирование КНК, как ожидается, будет полезным при многих заболеваниях, в которые вовлечены изменения как эндогенной, так и потребляемой фруктозы.

В другом воплощении, когда вводят три агента, тогда третий агент содержит агонист FXR. В некоторых воплощениях агонист FXR выбран из группы, состоящей из тропифексора (2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты) ("Tropifexor"); циклофексора (GS-9674); обетихоловой кислоты; LY2562175; Met409; TERN-101; и EDP-305 и их фармацевтически приемлемых солей. Агонист FXR тропифексор или его фармацевтически приемлемая соль описан, например, в Примере 1-1B в патенте США № 9150568, описание которого во всей его полноте и для всех целей включено в данный документ посредством ссылки. Химическое название тропифексора: 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновая кислота.

Фарнезоидный X рецептор (FXR) является членом надсемейства ядерных гормональных рецепторов и в основном экспрессируется в печени, почке и кишечнике (см., например, Seol et al. (1995) *Mol. Endocrinol.* 9:72-85 и Forman et al. (1995) *Cell* 81:687-693). Он функционирует в качестве гетеродимера с ретиноидным X рецептором (RXR) и связывается с элементами ответа в промоторах целевых генов для регулирования транскрипции генов. Гетеродимер FXR-RXR связывается с наивысшей аффинностью с элементом ответа инвертированного повтора-1 (IR-1), в котором консенсусные рецептор-связывающие гексамеры разделены одним нуклеотидом. FXR является частью взаимосвязанного процесса, при котором FXR активируется желчными кислотами (конечный продукт метаболизма холестерина) (см., например, Makishima et al. (1999) *Science* 284: 1362-1365, Parks et al. (1999) *Science* 284:1365-1368, Wang et al. (1999) *Mol. Cell.* 3:543-553), которые служат для ингибирования катаболизма холестерина (см. также Ugraz et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:39313-39317).

FXR является ключевым регулятором гомеостаза холестерина, синтеза триглицеридов и липогенеза (Crawley, *Expert Opin Ther. Patents* (2010), 20(8): 1047-1057). Помимо лечения дислипидемии, были описаны многочисленные показания в отношении FXR, включающие лечение заболевания печени, диабета, связанных с витамином D заболеваний, побочных эффектов, вызванных лекарственными средствами, и гепатита (Crawley, см. выше). Несмотря на достижения в разработке новых агонистов FXR, по-прежнему имеются значительные возможности для усовершенствования.

В некоторых других воплощениях, когда вводят три агента, тогда третий агент содержит ингибитор SGLT2, метформин, аналоги инкретина, модулятор рецепторов инкретина, ингибитор DPP-4, агонист PPAR.

В некоторых других воплощениях, когда вводят три агента, тогда третий агент представляет собой агент против сердечной недостаточности, выбранный из ингибитора ACE, блокатора рецептора ангиотензина, блокатора кальциевых каналов или вазодилататора.

Настоящее изобретение дополнительно охватывает наборы, которые подходят для использования в осуществлении способов лечения, описанных выше. В одном воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую один или более агентов (соединений) или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению, и контейнер для лекарственной формы, в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую один или более агентов (соединений) или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению, и контейнер для первой лекарственной формы, и вторую лекарственную форму, содержащую другой агент (соединение) или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению и контейнер для второй лекарственной формы, где обе лекарственные формы находятся в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении набор содержит первую лекарственную форму, содержащую один из агентов

(соединений) или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению, и контейнер для первой лекарственной формы, вторую лекарственную форму, содержащую другой агент (соединение) или его фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению, и контейнер для второй лекарственной формы, и третью лекарственную форму, где все три лекарственные формы находятся в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложен набор, который содержит первую лекарственную форму, содержащую (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, контейнер для первой лекарственной формы, и вторую лекарственную форму, содержащую 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и контейнер для второй лекарственной формы, где обе лекарственные формы находятся в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В другом воплощении настоящего изобретения предложен набор, который содержит первую лекарственную форму, содержащую (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, контейнер для первой лекарственной формы, вторую лекарственную форму, содержащую 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и контейнер для второй лекарственной формы, третью лекарственную форму, содержащую другой агент (соединение) или его фармацевтически приемлемую соль, и контейнер для третьей лекарственной формы, где все три лекарственные формы находятся в количествах, достаточных для осуществления способов по настоящему изобретению.

В некоторых воплощениях лекарственную(ые) форму(ы) из набора можно вводить одновременно или с разнесением во времени, то есть в разные моменты времени и через равные или разные промежутки времени для любой их лекарственных форм из набора.

В любом из вышеупомянутых наборов может быть предусмотрено средство для отдельного хранения каждой лекарственной формы, такое как контейнер, секционный флакон или секционная упаковка из фольги. Примером такого набора является знакомая всем блистерная упаковка, используемая для таблеток, капсул и т.п. Такой набор особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных агентов (соединений) через разные интервалы времени, или для титрования отдельного агента (соединения) относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима введения набор может содержать инструкции по введению и может быть снабжен так называемой памяткой.

Согласно настоящему изобретению предусмотрены также различные другие наборы, о которых известно, что они используются для упаковки, расфасовки и введения агентов (соединений) по настоящему изобретению.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, ингибитор HMG-CoA-редуктазы и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, ингибитор HMG-CoA-редуктазы, выбранный из группы, состоящей из правастатина, питавастатина, ловастатина, аторвастатина, симвастатина, флувастатина, итавастатина, нисвастатина, нисбастатина, розувастатина, атавастатина и визастатина, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, аторвастатин и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и ингибитора HMG-CoA-редуктазы. В некоторых воплощениях ингибитор HMG-CoA-редуктазы представляет собой аторвастатин.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного сте-

атогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и ингибитора НМГ-СоА-редуктазы. В некоторых воплощениях ингибитор НМГ-СоА-редуктазы представляет собой аторвастатин.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, фибратный агент и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, фибратный агент, выбранный из группы, состоящей из гемфиброзила, фенофибрата и клофибрата, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, фенофибрат и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фибратного агента. В некоторых воплощениях фибратный агент представляет собой фенофибрат.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фибратного агента. В некоторых воплощениях фибратный агент представляет собой фенофибрат.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, секвестрант желчных кислот и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, секвестрант желчных кислот, выбранный из группы, состоящей из квестрана, колестипола и колесевелама, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и секвестранта желчных кислот.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и секвестранта желчных кислот.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, ингибитор всасывания холестерина и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях ингибитор всасывания холестерина представляет собой эзетимиб.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и ингибитора всасывания холестерина.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и ингибитора всасывания холестерина.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, агент на основе никотиновой кислоты и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, агент на основе никотиновой кислоты, выбранный из группы, состоящей из ниацина, ниакора и slo-ниацина, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и агента на основе никотиновой кислоты.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и агента на основе никотиновой кислоты.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, модулятор PCSK9 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, модулятор PCSK9, выбранный из группы, состоящей из алироцумаба и эволюцумаба, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или

ее фармацевтически приемлемой соли и модулятора PCSK9.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и модулятора PCSK9.

В любом из предыдущих воплощений 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиперидин-2-ил)бензойная кислота представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых воплощениях кристаллическое твердое вещество представляет собой 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диольную соль 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор HMG-CoA-редуктазы и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор HMG-CoA-редуктазы, выбранный из группы, состоящей из правастатина, питавастатина, ловастатина, аторвастатина, симвастатина, флувастатина, итавастатина, нисвастатина, нисбастатина, розувастатина, атавастатина и визастатина, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, аторвастатин и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора HMG-CoA-редуктазы. В некоторых воплощениях ингибитор HMG-CoA-редуктазы представляет собой аторвастатин.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора HMG-CoA-редуктазы. В некоторых воплощениях ингибитор HMG-CoA-редуктазы представляет собой аторвастатин.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, фибратный агент и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, фибратный агент, выбранный из группы, состоящей из гемфиброзила, фенофибрата, и клофибрата, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиперидин-2-ил)окси)пиперидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, фенофибрат и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с

заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и фибратного агента. В некоторых воплощениях фибратный агент представляет собой фенофибрат.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в бальных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и фибратного агента. В некоторых воплощениях фибратный агент представляет собой фенофибрат.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, секвестрант желчных кислот и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, секвестрант желчных кислот, выбранный из группы, состоящей из квестрана, колестипола и колесевелама, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и секвестранта желчных кислот.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в бальных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и секвестранта желчных кислот.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитор всасывания холестерина и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых воплощениях ингибитор всасывания холестерина представляет собой эзетимиб.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора всасывания холестерина.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в бальных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли ингибитора всасывания холестерина.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, агент на основе никотиновой

кислоты и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, агент на основе никотиновой кислоты, выбранный из группы, состоящей из ниацина, ниакора и *l*-о-ниацина, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и агента на основе никотиновой кислоты.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в бальных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и агента на основе никотиновой кислоты.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, модулятор PCSK9 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, модулятор PCSK9, выбранный из группы, состоящей из алироцумаба и эволюцумаба, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающему введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и модулятора PCSK9.

В дополнительном воплощении настоящее изобретение относится к способу снижения по меньшей мере на один балл в бальных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и модулятора PCSK9.

В любом из предыдущих воплощений (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид представляет собой кристаллическое твердое вещество. В некоторых воплощениях кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ и $15,4 \pm 0,2$. В некоторых воплощениях кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 0,2$.

Соединения по изобретению могут быть синтезированы путями синтеза, включающими способы, аналогичные способам, общеизвестным в химической области, в частности в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные вещества, как правило, доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), или без труда могут быть получены способами, известными специалистам в данной области (например, могут быть получены способами, в общем описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) или в Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также доступные через базу данных Beilstein online)). Получение (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-

ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид представлено в Примере 1 в заявке US 2018-0051012A1, включенной в данный документ во всей ее полноте и для всех целей посредством ссылки. Получение 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты приведено в Примере 9 в патенте США № 8859577, включенном в данный документ во всей его полноте и для всех целей посредством ссылки. Получение [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты (включая кристаллическую форму свободной кислоты) описано в Примере 4 в патенте США № 9809579. Получение агонистов GLP-1R описано в патенте США № 10208019.

Агенты комбинаций

Соединения по изобретению можно вводить по отдельности или вместе в виде отдельных агентов, или в комбинации фиксированных доз, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. "Введение в комбинации" или "комбинированная терапия" означают, что Соединение А и Соединение D вводят вместе в виде только двух терапевтических агентов или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми параллельно, млекопитающему, которого лечат. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, так чтобы обеспечивался желаемый терапевтический эффект. Таким образом, способы лечения, описанные в данном документе, включают использование агентов комбинаций для введения трех или более агентов в комбинации.

Агенты комбинаций вводят млекопитающему в терапевтически эффективном количестве. "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по изобретению, которое при введении его одного или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом млекопитающему является эффективным для лечения целевого заболевания/состояния, например NASH.

Предпочтительными агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) (т.е. анти-NASH и анти-NAFLD агенты) являются ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), ингибитор кетогексокиназы (КНК), агонист рецептора GLP-1, агонист FXRt, антагонист СВ1, ингибитор ASK1, ингибитор CCR2 и/или CCR5, ингибитор PNPLA3, ингибитор гидроксистероид 17-β-дегидрогеназы (HSD17B13), ингибитор DGAT1, аналог FGF21, аналог FGF19, ингибитор SGLT2, агонист PPARt, активатора AMPK, ингибитор SCD1 или ингибитор MPO. Принадлежащая данному заявителю патентная заявка PCT/IB2017/057577, поданная 12.01.2017 года, относится к агонистам рецептора GLP-1. Наиболее предпочтительными являются агонист FXR, ингибитор регулирующей сигнал апоптоза киназы 1 (ASK1), агонист PPAR, агонист рецептора GLP-1, ингибитор SGLT, ингибитор АСС и ингибитор КНК.

Учитывая активность соединений по изобретению в отношении NASH/NAFLD, их можно вводить совместно с другими агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и ассоциированных заболеваний/состояний, такими как орлистат, TZD и другие инсулин-сенситизирующие агенты, аналоги FGF21, метформин, этиловый эфир омега-3-кислоты (например, ловаза), фибраты, ингибиторы HMG-СоА-редуктазы, эзетимиб, пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5, агонисты FXR, витамин Е, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты СВ1, карнитин, N-ацетилцистеин, редуцированный глутатион, лоркасерин, комбинация налрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2 (включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин, эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также те, которые описаны в WO2010023594), фентермин, топирамат, агонисты рецептора GLP-1, агонисты рецептора GIP, двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора глюкагона (т.е. OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора GIP (т.е. тирзепатид (LY3298176), NN9423), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), ингибитор BCKDK, ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибиторы ASK1, ингибиторы киназы дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью (ингибиторы BCBK), ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы PNPLA3, ингибиторы DGAT1, аналог FGF21, аналоги FGF19, агонисты PPAR, агонисты FXR, активатор AMPK, ингибиторы SCD1 или ингибиторы MPO.

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

Иллюстративные ингибиторы DGAT2 включают (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

Примеры подходящих противодиабетических агентов включают (например, инсулины, метформин, ингибиторы DPPIV, агонисты рецептора GLP-1, аналоги и миметики, ингибиторы SGLT1 и SGLT2). Подходящие противодиабетические агенты включают ингибитор ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC), такой как те, которые описаны в WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 и WO2008065508, ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), такой как те, которые описаны в WO09016462 или WO2010086820, AZD7687 или LCQ908, ингибиторы моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатор АМРК, сульфонилмочевину (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабенезе, глибенсламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликовидон, глизоламид, толазамид и толбутамид), меглитинид, ингибитор α -амилазы (например, тендаминат, трестатин и AL-3688), ингибитор α -глюкозилгидролазы (например, акарбоза), ингибитор α -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоз, эмиглитат, миглитол, воглибоз, прадимицин-Q и салбостатин), агонист PPAR γ (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон и розиглитазон), агонист PPAR α/γ (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767 и SB-219994), бигуанид (например, метформин), модулятор глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), такой как агонист (например, экзендин-3 и экзендин-4), лираглутид, албиглутид, эксенатид (Byetta®), албиглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, NN-9924, TTP-054, ингибитор протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, тродусквемин, экстракт гириозала и соединения, описанные в Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), активатор SIRT-1 (например, резвератрол, GSK2245840 или GSK184072), ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, те, которые описаны в WO2005116014, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин), секретагог инсулина, ингибитор окисления жирных кислот, антагонист A2, ингибитор c-jun аминоконцевой киназы (JNK), активаторы глюкокиназы (GKa), такие как те, которые описаны в WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, инсулин, миметик инсулина, ингибитор гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), агонист рецептора VPAC2, ингибиторы SGLT2, такие как те, которые описаны в E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010), включающие дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин (CSG452), эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также те, которые описаны в WO2010023594, модулятор глюкагоновых рецепторов, такой как те, которые описаны в Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, модуляторы GPR119, в частности агонисты, такие как те, которые описаны в WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производные или аналоги FGF21, такие как те, которые описаны в Kharitononkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, модуляторы рецептора TGR5 (также именуемого GPBAR1), в частности агонисты, такие как те, которые описаны в Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 и INT777, агонисты GPR40, такие как те, которые описаны в Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, включая, без ограничения, TAK-875, модуляторы GPR120, в частности агонисты, высокоаффинные активаторы рецептора никотиновой кислоты (HM74A) и ингибиторы SGLT1, такие как GSK1614235. Дополнительный репрезентативный перечень противодиабетических агентов, которые можно комбинировать с соединениями по изобретению, можно найти, например, в WO2011005611 со строки 35 на с. 28 до строки 19 на с. 30. Предпочтительными противодиабетическими агентами являются метформин и ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин). Другие противодиабетические агенты могут включать ингибиторы или модуляторы пальмитоилтрансферазных ферментов, ингибиторы фруктоза-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозаредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2, ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (например, PKC α , PKC β , PKC γ), ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, рецепторов соматостатина (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы PDHK2 или PDHK4, ингибиторы MAP4K4, модуляторы семейства IL1, включая IL1бета, модуляторы RXRальфа. Кроме того, подходящие противодиабетические агенты включают механизмы, перечисленные в Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Подходящие агенты против ожирения включают ингибиторы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11 β -HSD тип 1), ингибитор стеароил-СоА-десатуразы-1 (SCD-1), агонисты MCR-4, агонисты холецистокинина-A (ССК-А), ингибиторы обратного захвата моноаминов (такие как сибутрамин), симпатомиметики.

метические агенты, β_3 адренергические агонисты, агонисты допамина (такие как бромокриптин), аналоги меланоцит-стимулирующего гормона, агонисты 5HT_{2c}, антагонисты меланинконцентрирующего гормона, лептин (ОВ белок), аналоги лептина, агонисты лептина, антагонисты галанина, ингибиторы липазы (такие как тетрагидролипостатин, т.е. орлистат), аноректические агенты (такие как агонист бомбезина), антагонисты нейропептида-Y (например, антагонисты NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (включая его аналоги), тиромиметические агенты, дегидроэпиандростерон или его аналог, агонисты или антагонисты глюкокортикоидов, антагонисты орексина, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, цилиарные нейротрофные факторы (такие как Axokine™, доступный от Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, и Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), ингибиторы человеческого белка, родственного агути (AGRP), антагонисты грелина, антагонисты или обратные агонисты гистамина 3, агонисты нейромедина U, ингибиторы МТР/АроВ (например, кишечноселективные ингибиторы МТР, такие как дирлотапид), антагонист опиоидов, антагонист орексина, комбинация налрексона с бупроприоном и т.п.

Предпочтительные агенты против ожирения для использования в комбинациях по изобретению включают кишечно-селективные ингибиторы МТР (например, дирлотапид, митратапид и имплитапид, R56918 (CAS No. 403987) и CAS No. 913541-47-6), агонисты ССКа (например, N-бензил-2-[4-(1H-индол-3-илметил)-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-2,3,6,10b-тетрааза-бензо[e]азулен-6-ил]-N-изопропил-ацетамид, описанный в публикации заявки РСТ № WO2005/116034 или публикации заявки США № 2005-0267100 A1), агонисты 5HT_{2c} (например, лоркасерин), агонист МСR4 (например, соединения, описанные в US 6,818,658), ингибитор липазы (например, цетилистат), PYY₃₋₃₆ (в данном документе "PYY₃₋₃₆" включают в себя аналоги, такие как пэгилированные PYY₃₋₃₆, например те, которые описаны в публикации заявки США 2006/0178501), антагонисты опиоидов (например, налрексон), комбинацию налрексона с бупроприоном, олеоил-эстрон (CAS No. 180003-17-2), обинепитид (TM30338), прамлинтид (Symlin®), тесофензин (NS2330), лептин, лираглутид, бромокриптин, орлистат, эксенатид (Byetta®), AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3), фентермин и топирамат (торговое наименование: Qsymia) и сибутрамин. Предпочтительно, соединения по изобретению и комбинированные терапевтические средства вводят в сочетании с физическими упражнениями и разумной диетой.

Соединения по изобретению можно применять в комбинации с холестерин-модулирующими агентами (включая холестерин-понижающие агенты), такими как ингибитор липазы, ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор HMG-CoA-синтазы, ингибитор экспрессии гена HMG-CoA-редуктазы, ингибитор экспрессии гена HMG-CoA-синтазы, ингибитор секреции МТР/Аро В, ингибитор СЕТР, ингибитор всасывания желчных кислот, ингибитор всасывания холестерина, ингибитор синтеза холестерина, ингибитор скваленсинтазы, ингибитор скваленэпоксидазы, ингибитор скваленциклазы, комбинированный ингибитор скваленэпоксидазы/скваленциклазы, фибрат, ниацин, ионообменная смола, антиоксидант, ингибитор АСАТ или секвестрант желчных кислот или такой агент, такие как мипомерсен.

Примеры подходящих холестерин/липид-понижающих агентов и терапии липидного профиля включают: ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (например, правастатин, питавастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, НК-104 (известный также как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (известный также как розувастатин, или атавастатин, или визастатин); ингибиторы скваленсинтазы; фибраты (например, гемфиброзил, фенофибрат, клофибрат); секвестранты желчных кислот (такие как квестран, колестипол, колесевелам); ингибиторы АСАТ; ингибиторы МТР; ингибиторы липоскигеназы; ингибиторы всасывания холестерина (например, зетимиб); агенты на основе никотиновой кислоты (например, ниацин, ниакор, slo-ниацин); омега-3 жирные кислоты; и ингибиторы белков переноса холестероловых эфиров. Другие противосклеротические агенты включают модуляторы РССК9 (например, алироцумаб и эволосумаб).

В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с агентами для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), такими как орлистат, TZD и другие инсулин-сенситизирующие агенты, аналоги FGF21, метформин, этиловые эфиры омега-3-кислот (например, ловаза), фибраты, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, эзитимбл, пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5, агонисты FXR, витамин E, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты СВ1, карнитин, N-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налрексона с бупроприоном, ингибиторы SGLT2, фентермин, топирамат, аналоги инкретина (GLP и GIP) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

В другом воплощении дополнительный фармацевтический агент выбран из группы, состоящей из цистеамина или его фармацевтически приемлемой соли, цистамина или его фармацевтически приемлемой соли, соединения-антиоксиданта, лецитина, комплекса витаминов В, препаратов на основе солей желчных кислот, антагонистов каннабиноидного рецептора 1 (CB1), обратных агонистов каннабиноидного рецептора 1 (CB1), регулятором активности активируемого пролифератором пероксисом рецептора, бензодиазепинового или бензотиепинового соединения, конструкции антисмысловой РНК для ингибирования протеинтирозинфосфатазы РТРУ, гетероатом-связанного замещенного пиперидина и его производных, производного азациклопентана, способного ингибировать стеароил-коэнзим-альфа дельта-9-десатуразу, ациламидного соединения, имеющего активность секретагога или индуктора адипонекти-

на, четвертичного аммониевого соединения, ацетата глатирамера, пентраксиновых белков, ингибитора HMG-CoA-редуктазы, N-ацетилцистеина, изофлавонового соединения, макролидного антибиотика, ингибитора галектина, антитела или любой их комбинации.

Дополнительные терапевтические агенты включают антикоагулянты или агенты, ингибирующие коагуляцию, антитромбоцитарные агенты или агенты, ингибирующие тромбоциты, ингибиторы тромбина, тромболитические или фибринолитические агенты, антиаритмические агенты, антигипертензивные агенты, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа), сердечные гликозиды, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, агенты-доноры NO, такие как органические нитраты, NO-стимулирующие агенты, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы, холестерин/липид-понижающие агенты и терапии липидного профиля, противодиабетические агенты, антидепрессанты, противовоспалительные агенты (стероидные и нестероидные), агенты против остеопороза, гормон-заместительные терапии, пероральные контрацептивы, агенты против ожирения, противотревожные агенты, антипролиферативные агенты, противоопухолевые агенты, противоязвенные агенты и агенты против болезни гастроэзофагеальный рефлюкс, гормон роста и/или секреторагоги гормона роста, тиреоидные миметики (включая антагонист рецептора тиреоидного гормона), противоинфекционные агенты, противовирусные агенты, антибактериальные агенты и противогрибковые агенты.

Агенты, используемые в обстановке ICU (отделение интенсивной терапии) включают, например, добутамин, допамин, эpineфрин, нитроглицерин, нитропруссид и т.д.

Агенты комбинаций, полезные для лечения васкулита, включают в себя, например, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат, мофетил, ритуксимаб и т.д.

В другом воплощении изобретения предложена комбинация, где третий агент представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из ингибитора фактора Ха, антикоагулянта, антитромбоцитарного агента, агента, ингибирующего тромбин, тромболитического агента и фибринолитического агента. Иллюстративные ингибиторы фактора Ха включают аписабан и ривароксабан. Примеры подходящих антикоагулянтов для использования в комбинации с соединениями по изобретению включают гепарины (например, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, такие как эноксапарин и далтепарин).

В другом предпочтительном воплощении третий агент представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из варфарина, дабигатрана, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахариды, гирудина, аргатробанаса, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дроксикама, диклофенака, сульфинпиразона, пироксикама, тиклопидина, клопидогрела, тирофибана, эптифибатида, абциксимаба, мелагатрана, дисульфатогирудина, активатора тканевого плазминогена, модифицированного активатора тканевого плазминогена, антистрептоплазы, урокиназы и стрептокиназы.

Предпочтительный третий агент представляет собой по меньшей мере один антитромбоцитарный агент. Особенно предпочтительными антитромбоцитарными агентами являются аспирин и клопидогрел.

Термин антитромбоцитарные агенты (или агенты, ингибирующие тромбоциты) в данном документе означают агенты, которые ингибируют функцию тромбоцитов, например путем ингибирования агрегации, адгезии или гранулярной секреции тромбоцитов. Агенты включают, без ограничения, различные известные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, сулиндак, индометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфинпиразон, пироксикам и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Из NSAID аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и ингибиторы COX-2, такие как CELEBREX или пироксикам, являются предпочтительными. Другие подходящие агенты, ингибирующие тромбоциты, включают антагонисты P₂/P₃ (например, тирофибан, эптифибатид и абциксимаб), антагонисты тромбоксан-A₂-рецептора (например, ифетробан), ингибиторы тромбоксан-A₂-синтазы, ингибиторы PDE-III (например, плетал, дипиридамол) и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Термин антитромбоцитарные агенты (агенты, ингибирующие тромбоциты) в данном документе также включают антагонисты рецепторов ADP (аденозиндифосфат), предпочтительно антагонисты пуриnergических рецепторов P₂Y₁ и P₂Y₁₂, причем P₂Y₁₂ является даже более предпочтительным. Предпочтительные антагонисты рецептора P₂Y₁₂ включают тикагрелор, прасугрел, тиклопидин и клопидогрел, в том числе их

фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Клопидогрел является даже еще более предпочтительным агентом. Тиклопидин и клопидогрел также являются предпочтительными соединениями, поскольку они известны как мягкие по отношению к желудочно-кишечному тракту при применении.

Термин ингибиторы тромбина (или антитромбиновые агенты) в данном документе означают ингибиторы сериновой протеазы тромбина. При ингибировании тромбина различные опосредованные тромбином процессы, такие как опосредованная тромбином активация тромбоцитов (то есть, например, агрегация тромбоцитов, и/или гранулярная секреция ингибитора активатора плазминогена 1 и/или серотонина), и/или образование фибрина нарушаются. Специалисту в данной области известен целый ряд ингибиторов тромбина, и эти ингибиторы предусмотрены для использования в комбинации с настоящими соединениями. Такие ингибиторы включают, без ограничения, производные бороаргинина, боропептиды,

дабигатран, гепарины, гирудин, аргатробан и мелагатран, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргинина и боропептиды включают N-ацетильные и пептидные производные бороновой кислоты, такие как C-концевые альфа-аминобороновокислотные производные лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина и их соответствующие изотиоурониевые аналоги. Термин гирудин в данном документе охватывает подходящие производные или аналоги гирудина, именуемые здесь гирулогами, такие как дисульфатогирудин. Термин тромболитические или фибринолитические агенты (или тромболитики или фибринолитики) в данном документе означают агенты, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие агенты включают активатор тканевого плазминогена (природный или рекомбинантный) и его модифицированные формы, антистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенестеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы PAI-1 (т.е. инактиваторы ингибиторов активатора тканевого плазминогена), ингибиторы альфа2-антиплазмина и анизоилированного комплекса активатора плазминогенстрептокиназы, включая их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Термин антистреплаза в данном документе относится к анизоилированному комплексу активатора плазминогенстрептокиназы, как описано, например, в EP 028,489, описание которого включено в данный документ посредством ссылки. Термин урокиназа в данном документе означает как двух-, так и одноцепочечную урокиназу, причем последняя также называется проурокиназой.

Примеры подходящих антиаритмических агентов включают: агенты Класса I (такие как пропafenон); агенты Класса II (такие как метопролол, атенолол, карведиол и пропранолол); агенты Класса III (такие как соталол, дофетилид, амиодарон, азимилид и ибутилид); агенты Класса IV (такие как дилтиазем и верапамил); открыватели K^+ каналов, такие как ингибиторы I_{Ach} и ингибиторы I_{Kur} (например, соединения, которые раскрыты в WO01/40231).

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

Соединения по изобретению можно применять в комбинации с антигипертензивными агентами, и такая антигипертензивная активность легко определяется специалистами в данной области согласно стандартным анализам (например, измерениями кровяного давления). Примеры подходящих антигипертензивных агентов включают: альфа-адренергические блокаторы; бета-адренергические блокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); сосудорасширяющие средства (например, гидралазин), диуретики (например, хлоротиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлортиазид, политиазид, бензтиазид, этакриновой кислоты трикринафен, хлорталидон, торсемид, фуросемид, индапамид, метозолон, мусолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы ACE (например, каптоприл, зофеноприл, фосиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл, лизиноприл); антагонисты рецептора AT-1 (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); ингибиторы ангиотензин-рецепторного неприлизина (сакубитрил/валсартан); бета-адренергические блокаторы (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол); антагонисты рецепторов ET (например, ситаксентан, атресентан и соединения, раскрытые в патентах США №№ 5,612,359 и 6,043,265); двойной антагонист ET/AII (например, соединения, раскрытые в WO 00/01389); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты). Иллюстративным антиангинальным агентом является ивабрадин.

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

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают дигиталис и убаин.

В одном воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с одним или более диуретиками. Примеры подходящих диуретиков включают (а) петлевые диуретики, такие как фуросемид (такой как LASIXTM), торсемид (такой как DEMADTM), буметанид (такой как BUMEXTM) и этакриновая кислота (такая как EDECINTM); (б) диуретики тиазидного типа, такие как хлоротиазид (такой как DIURILTM, ESIDRIXTM или HYDRODIURILTM), гидрохлортиазид (такой как MICROZIDETM или ORETICTM), бензтиазид, гидрофлуметиазид (такой как SALURONTM), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид, трихлорметиазид и индапамид (такой как LOZOLTM); (в) диуретики фталимидинового типа, такие как хлорталидон (такой как HYGROTONTM) и метолазон (такой как ZAROXOLYNTM); (г) диуретики хинолинового типа, такие как квинетазон; и (д) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (такой как DYRENIUMTM) и амилорид (такой как MIDAMORTM или MODURETICTM).

В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с петлевым диурети-

ком. В еще одном воплощении петлевой диуретик выбран из фуросемида и торсемида. В еще одно другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с фуросемидом. В еще одном другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с торсемидом, который возможно может представлять собой торсемид в форме контролируемого или модифицированного высвобождения.

В другом воплощении, соединения по изобретению можно вводить совместно с диуретиком тиазидного типа. В еще одном другом воплощении диуретик тиазидного типа выбран из группы, состоящей из хлоротиазида и гидрохлоротиазида. В еще одном другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с хлоротиазидом. В еще одном другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с гидрохлоротиазидом.

В другом воплощении соединения по изобретению можно вводить совместно с диуретиком фталимидинового типа. В еще одном другом воплощении диуретик фталимидинового типа представляет собой хлорталидон. Примеры подходящих антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают спиронолактон и эплеренон. Примеры подходящих ингибиторов фосфодиэстераз: ингибиторы PDE III (такие как цилостазол); и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

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

В частности, при предоставлении в виде стандартной лекарственной формы существует возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда первый терапевтический агент и второй терапевтический агент объединяют в стандартной лекарственной форме, тогда они могут быть приготовлены таким образом, чтобы, несмотря на то, что активные ингредиенты объединены в стандартной лекарственной форме, физический контакт между активными ингредиентами был минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. Путем покрытия одного из активных ингредиентов энтеросолюбильной оболочкой можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но и контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов высвобождался не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть покрыт веществом, которое обеспечивает длительное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для того, чтобы минимизировать физический контакт между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, длительно высвобождаемый компонент дополнительно может быть покрыт оболочкой таким образом, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один другой подход может включать в себя приготовление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт оболочкой из полимера, обеспечивающего длительное и/или энтеральное высвобождение, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) низкой вязкости, или другим веществом, известным в данной области, чтобы дополнительно отделить друг от друга активные компоненты. Полимерное покрытие служит для создания дополнительного барьера, препятствующего взаимодействию с другим компонентом.

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

При лечении комбинированным терапевтическим средством оба соединения по данному изобретению и другие лекарственные средства вводят млекопитающему (например, людям, мужского пола или женского пола) стандартными способами.

Дозировка каждого терапевтического агента, например Соединения А, Соединения D и любого дополнительного терапевтического агента, обычно зависит от целого ряда факторов, включающих состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению, степень желаемого лечения, природы и вида параллельной терапии, если она есть, и частоты лечения и характера желаемого эффекта. Как правило, диапазон дозировок каждого терапевтического агента находится в диапазоне от примерно 0,001 мг до примерно 100 мг на килограмм массы тела индивидуума в сутки, предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг на килограмм массы тела индивидуума в сутки. Однако некоторая вариабельность общей дозировки может потребоваться в зависимости от возраста и массы тела субъекта, подлежащего лечению, назначенного пути введения, конкретного агента, вводимого против ожирения, и т.п. Определение диапазонов дозировок и оптимальные дозировки для конкретного пациента также находится в компетенции специалиста в данной области, имеющего преимущество текущего описания изобретения.

Согласно способам лечения по изобретению соединения по изобретению или комбинацию соединения по изобретению и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтического агента (упоминаемую в данной документе как "комбинация") вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении, предпоч-

тительно в форме фармацевтической композиции. В аспекте комбинации по изобретению соединение по изобретению и по меньшей мере один другой фармацевтический агент (например, другой агент против ожирения) можно вводить либо по отдельности, либо в фармацевтической композиции, содержащей их оба. Обычно предпочтительно, чтобы такое введение было пероральным.

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

Согласно способам по изобретению соединение по изобретению или комбинацию предпочтительно вводят в форме фармацевтической композиции. Соответственно, соединение по изобретению или комбинацию можно вводить пациенту по отдельности или вместе в любой традиционной пероральной, ректальной, трансдермальной, парентеральной (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной), интрацестеральной, интравагинальной, интраперитонеальной, местной (например, порошок, мазь, крем, спрей или лосьон), трансбуккальной или назальной лекарственной форме (например, спрей, капли или ингалируемая форма).

Соединения по изобретению или комбинации можно вводить сами по себе, но обычно их будут вводить в смеси с одним или более подходящими фармацевтическими эксципиентами, вспомогательными веществами, разбавителями или носителями, известными в данной области и выбранными с учетом назначенного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединение по изобретению или комбинация может быть приготовлено(а) с получением лекарственных форм немедленного, отсроченного, модифицированного, длительного, импульсного или контролируемого высвобождения в зависимости от желаемого пути введения и специфичности профиля высвобождения в соответствии с терапевтическими потребностями.

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

Способы получения различных фармацевтических композиций с конкретным количеством активного соединения известны специалистам в данной области. Примеры см. в Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore Md. 20.sup.th ed. 2000.

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

Эти композиции для парентеральных инъекций могут также содержать эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение заражения микроорганизмами композиций может быть осуществлено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.п. Может оказаться желательным включать в состав изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированное всасывание инъекционных фармацевтических композиций может быть осуществлено за счет использования агентов, способных отсрочить всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, жевательные резинки, облатки, пилюли, порошки и препараты из множества частиц (гранулы). В таких твердых лекарственных формах соединение по изобретению или комбинация смешано(а) с по меньшей мере одним инертным эксципиентом, разбавителем или носителем. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители включают такие вещества, как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или (а) один или более наполнителей или веществ, увеличивающих объем (например, микрокристаллическую целлюлозу (доступную как Avicel.TM. от FMC Corp.), крахмалы, лактозу, сахарозу, маннит, кремниевую кислоту, ксилит, сорбит, декстрозу, гидрофосфат кальция, декстрин, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, по-

лиэтиленгликоль, среднецепочечные жирные кислоты, оксид титана, оксид магния, оксид алюминия и т.п.); (б) один или более связывающих агентов (например, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, гуммиарабик, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, пуллулан, прежелатинизированный крахмал, агар, трагакант, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу, аравийскую камедь и т.п.); (в) один или более увлажняющих веществ (например, глицерин и т.п.); (г) один или более разрыхлителей (например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновую кислоту, некоторые сложные силикаты, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия, натрий-крахмалгликолят (доступный как Explotab™ от Edward Mendell Co.), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кросскармелозу натрия А-типа (доступную как Ac-di-sol.TM.), полиакрилин калия (ионообменная смола) и т.п.); (д) один или более замедлителей растворения (например, парафин и т.п.); (е) один или более ускорителей всасывания (например, четвертичные аммониевые соединения и т.п.); (ж) один или более смачивающих агентов (например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и т.п.); (з) один или более адсорбентов (например, каолин, бентонит и т.п.); и/или (и) один или более смазывающих веществ (например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, полиоксилстеарат, цетанол, тальк, гидрогенизированное касторовое масло, сахарозные эфиры жирной кислоты, диметилполисилоксан, микрокристаллический воск, желтый пчелиный воск, белый пчелиный воск, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия т.п.). В случае капсул и таблеток лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

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

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, общеизвестные в данной области. Они могут также содержать агенты, обеспечивающие непрозрачность, и могут также представлять собой такие композиции, которые высвобождают соединение по изобретению и/или дополнительный фармацевтический агент замедленным образом. Примерами заливочных составов, которые могут быть использованы, являются полимерные вещества и воски. Лекарственное средство может быть также в микроинкапсулированной форме, если это подходит, с одним или более вышеупомянутыми эксципиентами.

В таблетке активный агент типично будет составлять менее чем 50% (мас.) массы композиции, например менее чем примерно 10%, например 5% или 2,5 мас.%. Преобладающая часть композиции содержит наполнители, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества и возможно корригенты. Композиция этих эксципиентов общеизвестна в данной области. Часто наполнители/разбавители будут содержать смеси двух или более следующих компонентов: микрокристаллическая целлюлоза, маннит, лактоза (все типы), крахмал и дикальцийфосфат. Смеси наполнителей/разбавителей типично составляют менее 98% композиции и предпочтительно менее 95%, например 93,5%. Предпочтительные разрыхлители включают Ac-di-sol.TM., Explotab.TM., крахмал и лаурилсульфат натрия. Разрыхлитель, когда он присутствует, обычно будет составлять менее 10% композиции или менее 5%, например примерно 3%. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния. Смазывающее вещество, когда оно присутствует, обычно будет составлять менее 5% композиции или менее 3%, например примерно 1%.

Таблетки могут быть изготовлены стандартными способами таблетирования, например прямым прессованием или влажным гранулированием, сухим гранулированием или гранулированием из расплава, способом отверждения расплава и экструзией. Ядра таблеток могут быть одно- или многослойными и могут быть покрыты подходящими наружными покрытиями, известными в данной области.

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

Помимо таких инертных разбавителей композиция может также содержать такие эксципиенты, как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, корригенты и отдушки.

Пероральные жидкие формы соединений по изобретению или комбинаций включают растворы, где активное соединение полностью растворено. Примеры растворителей включают все фармацевтически прецедентные растворители, подходящие для перорального введения, в частности те, в которых соединения по изобретению имеют хорошую растворимость, например полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, пищевые масла и глицерильные и глицеридные системы. Глицерильные и глицеридные системы могут включать в себя, например, следующие продукты под товарным знаком (и соответствующие непа-

тентованные продукты): Captex™ 355 EP (глицерилтрикаприлат/капрат от Abitec, Columbus Ohio), Crodamol™ GTC/C (среднецепочечный триглицерид от Croda, Cowick Hall, UK) или Labrafac™ CC (среднецепочечный триглицерид от Gattefosse), Captex™ 500P (глицерилтриацетат, т.е. триацетин, от Abitec), Capmul™ MCM (среднецепочечные моно- и диглицериды от Abitec), Migyol™ 812 (каприловый/каприновый триглицерид от Condea, Cranford N.J.), Migyol™ 829 (каприловый/каприновый/сукциновый триглицерид от Condea), Migyol™ 840 (пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат от Condea), Labrafil™ M1944CS (олеил макрогол-6 глицериды от Gattefosse), Peceol™ (глицерилмоноолеат от Gattefosse) и Maisine™ 35-1 (глицерилмоноолеат от Gattefosse). Особый интерес представляют среднецепочечные (примерно C₈-C₁₀) триглицеридные масла. Эти растворители часто составляют преобладающую часть композиции, т.е. больше чем примерно 50%, обычно больше чем примерно 80%, например примерно 95% или 99%. Вспомогательные вещества и добавки также могут быть включены с растворителями, преимущественно как агенты, маскирующие вкус, вкусовые и корригирующие агенты, антиоксиданты, стабилизаторы, модификаторы текстуры и вязкости и солюбилизаторы.

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

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно включают суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения по изобретению или комбинации с подходящими не вызывающими раздражения эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, который является твердым при обычной комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, плавится в прямой кишке или вагинальной полости, высвобождая активный(ые) компонент(ы).

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

Когда соединения плохо растворяются в воде, например менее чем примерно 1 мкг/мл, тогда жидкие композиции в солюбилизирующих, неводных растворителях, таких как среднецепочечные триглицеридные масла, рассмотренные выше, являются предпочтительной лекарственной формой для этих соединений.

Твердые аморфные дисперсии, в том числе дисперсии, образованные способом распылительной сушки, являются предпочтительной лекарственной формой для плохорастворимых соединений по изобретению. "Твердая аморфная дисперсия" означает твердое вещество, в котором по меньшей мере часть плохорастворимого соединения находится в аморфной форме и диспергирована в водорастворимом полимере. "Аморфная" означает, что плохорастворимое соединение не является кристаллическим. "Кристаллическое" означает, что соединение демонстрирует дальний порядок в трех измерениях по меньшей мере 100 повторяющихся единиц в каждом измерении. Таким образом, термин "аморфный" охватывает не только вещество, которое по существу не имеет порядка, но и вещество, которое может иметь некоторую небольшую степень порядка, но порядок в менее чем трех измерениях и/или только на короткие расстояния. Аморфное вещество может быть охарактеризовано методами, известными в данной области, такими как дифракция рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), кристаллография, твердотельный ЯМР или термические методы, такие как дифференциальная сканирующая колориметрия (ДСК).

Предпочтительно, по меньшей мере основная часть (т.е. по меньшей мере примерно 60 мас.%) плохорастворимого соединения в твердой аморфной дисперсии является аморфной. Соединение может существовать в твердой аморфной дисперсии в относительно чистых аморфных доменах или областях в виде твердого раствора соединения, гомогенно распределенного по полимеру, или любой комбинации этих состояний или тех состояний, которые являются промежуточными между ними. Предпочтительно, твердая аморфная дисперсия является по существу гомогенной, так что аморфное соединение распределено насколько возможно равномерно по полимеру. В данном документе "по существу гомогенный" означает, что фракция соединения, которая находится в относительно чистых аморфных доменах или областях в твердой аморфной дисперсии является относительно небольшой, на порядок меньше 20 мас.% и предпочтительно меньше 10 мас.% от общего количества лекарственного средства.

Водорастворимые полимеры, подходящие для использования в твердых аморфных дисперсиях, должны быть инертными в том смысле, что они не вступают в химические реакции с плохорастворимым соединением неблагоприятным образом, являются фармацевтически приемлемыми и имеют по меньшей мере некоторую растворимость в водном растворе при физиологически релевантном pH (например, 1-8). Полимер может быть нейтральным или ионизируемым и должен иметь растворимость в водных растворителях по меньшей мере 0,1 мг/мл в пределах по меньшей мере части pH диапазона 1-8.

Водорастворимые полимеры, подходящие для использования с изобретением, могут быть целлюлозными или нецеллюлозными. Полимеры могут быть нейтральными или ионизируемыми в водном рас-

творе. Разумеется, ионизируемые и целлюлозные полимеры являются предпочтительными, причем ионизируемые целлюлозные полимеры являются более предпочтительными.

Иллюстративные водорастворимые полимеры включают гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (НРМСАС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), целлюлозы ацетат-фталат (САР), целлюлозы ацетат-тримеллитат (САТ), поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), метилцеллюлозу (МС), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (РЕО/РРО, также известные как полаксамеры) и их смеси. Особенно предпочтительные полимеры включают НРМСАС, НРМС, НРМСР, СМЕС, САР, САТ, PVP, полаксамеры и их смеси. Наиболее предпочтительным является НРМСАС (см. публикацию Европейской патентной заявки № 0901786 А2, описание которой включено в данный документ посредством ссылки).

Твердые аморфные дисперсии могут быть приготовлены любым способом образования твердых аморфных дисперсий, который приводит к тому, что по меньшей мере основная часть (по меньшей мере 60%) плохорастворимого соединения находится в аморфном состоянии. Такие способы включают механический, термический способы и способы с использованием растворителя. Иллюстративные механические способы включают измельчение и экструзию; способы с использованием расплава, включающие высокотемпературное плавление, растворитель-модифицированное плавление и способы расплава-замораживание; и способы с использованием растворителей, включающие осаждение осадителем, распылительное покрытие и распылительная сушка. См. например, следующие патенты США, соответствующие описания которых включены в данный документ посредством ссылки: №№ 5456923 и 5939099, в которых описано образование дисперсий экструзионными способами; №№ 5340591 и 4673564, в которых описано образование дисперсий способами измельчения; и №№ 5707646 и 4894235, в которых описано образование дисперсий способами плавление-замораживание. В предпочтительном способе твердую аморфную дисперсию образуют путем распылительной сушки, как раскрыто в публикации Европейской патентной заявки № 0901786 А2. В этом способе соединение и полимер растворяют в растворителе, таком как ацетон или метанол, и растворитель затем быстро удаляют из раствора путем распылительной сушки с образованием твердой аморфной дисперсии. Твердые аморфные дисперсии могут быть приготовлены таким образом, что они содержат вплоть до примерно 99 мас.% соединения, например 1 мас.%, 5 мас.%, 10 мас.%, 25 мас.%, 50 мас.%, 75 мас.%, 95 мас.% или 98 мас.%, как требуется.

Твердая дисперсия может быть использована в качестве самой лекарственной формы, или она может служить используемым в производстве продуктом (МНР) в получении других лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, растворы или суспензии. Примером водной суспензии является водная суспензия 1:1 (мас./мас.) соединения/высушенная распылением дисперсия НРМСАС-НФ, содержащая 2,5 мг/мл соединения в 2% полисорбате-80. Твердые дисперсии для использования в таблетке или капсуле, как правило, будут смешаны с другими эксципиентами или вспомогательными веществами, обычно находящимися в таких лекарственных формах. Например, иллюстративный наполнитель для капсул содержит 2:1 (мас./мас.) соединения/высушенная распылением дисперсия НРМСАС-МФ (60%), лактозу ("Fast Flow") (15%), микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel^(R0-102) (15,8%), натриевую соль крахмала (7%), лаурилсульфат натрия (2%) и стеарат магния (1%).

НРМСАС полимеры доступны низшего, среднего и высшего сортов как Аqoa^{(R)-LF}, Аqoat^{(R)-MF} и Аqoat^{(R)-HF} соответственно от Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokyo, Japan. Высшие MF и HF сорта являются, как правило, предпочтительными.

В нижеследующих абзацах описаны иллюстративные композиции, дозировки и т.д., полезные для животных, не являющихся людьми. Введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с Соединением D или его фармацевтически приемлемой солью в виде двух агентов или в комбинациях с другим агентом может быть осуществлено перорально или не перорально.

Количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли с Соединением D или его фармацевтически приемлемой солью вместе или в комбинации с другим агентом вводят так, чтобы была получена эффективная доза. Как правило, суточная доза, которую вводят перорально животному, составляет от примерно 0,01 до примерно 1000 мг/кг массы тела, например от примерно 0,01 до примерно 300 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела, или от примерно 0,01 до примерно 25 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг. Суточная доза Соединения А, которую вводят, может составлять 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг или 50 мг. Суточная доза может быть разделена на множество доз, таких как BID/Q с 12-часовым интервалом введения доз. Например, в некоторых случаях суточную дозу Соединения А можно вводить в виде 15 мг q12 часов. Суточная доза Соединения D, которую вводят, может составлять 50 мг, 100 мг, 200 мг или 300 мг. Суточная доза может быть разделена на множество доз, таких как BID/Q с 12-часовым интервалом введения доз. Например, в некоторых случаях суточную дозу Соединения D можно вводить в виде 300 мг q12 часов.

Для удобства соединения по изобретению (или комбинация) может быть внесено в питьевую воду, чтобы терапевтическая дозировка соединения проглатывалась с суточным потреблением воды. Соединение может быть отмерено напрямую в питьевую воду, предпочтительно в форме жидкости, водораство-

прямого концентрата (такого как водный раствор водорастворимой соли).

Для удобства соединения по изобретению (или комбинация) может быть также добавлено непосредственно в пищу, как таковое или в форме дополнения в корм животных, также называемого премиксом или концентратом. Премикс или концентрат соединения в эксципиенте, разбавителе или носителе чаще используется для включения агента в корм. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители являются жидкими или твердыми, как желательно, такие как вода, различная мука, такая как люцерновая мука, соевая мука, мука с хлопковым маслом, мука из жмыха льняного семени, мука из стержня кукурузного початка и кукурузная мука, меласса, мочевины, костная мука и минеральные смеси, такие как смеси, обычно используемые в птичьих кормах. Особенно эффективный эксципиент, разбавитель или носитель представляет собой сам соответствующий корм для животных, небольшую часть такого корма. Носитель облегчает равномерное распределение соединения в конечном корме, с которым смешивают премикс. Предпочтительно, соединение тщательно примешивают в премикс и затем в корм. В этом отношении, соединение может быть диспергировано или растворено в подходящем масляном носителе, таком как соевое масло, кукурузное масло, хлопковое масло и т.п., или в летучем органическом растворителе и затем смешано с носителем. Следует понимать, что долю соединения в концентрате можно варьировать в широких пределах, поскольку количество соединения в готовом корме можно регулировать смешиванием подходящей доли премикса с кормом с получением желаемого уровня соединения.

Высокоэффективные концентраты могут быть смешаны производителем кормов с белковым носителем, таким как мука из соевых бобов и другие виды муки, которые описаны выше, с получением концентрированных дополнений, которые подходят для прямого кормления животных. В таких случаях животным позволяют потреблять обычный рацион питания. Альтернативно, такие концентрированные добавки могут быть добавлены непосредственно в корм с получением питательно сбалансированного готового корма, содержащего терапевтически эффективный уровень соединения по изобретению. Смеси тщательно смешивают стандартными способами, такими как в V-образном блендере, чтобы обеспечить однородность.

Если добавка используется в качестве подкормки для корма, это также помогает гарантировать равномерность распределения соединения по подкормленному корму.

Питьевую воду и корм, эффективные для увеличения отложения постного мяса и для улучшения соотношения постного мяса и жира, обычно получают путем смешивания соединения по изобретению с количеством корма для животных, достаточным для обеспечения от примерно 10^{-3} до примерно 500 м.д. (миллионные доли) соединения в корме или воде.

Предпочтительный лекарственный корм для свиней, крупного рогатого скота, овец и коз обычно содержит от примерно 1 до примерно 400 граммов соединения по изобретению (или комбинации) на тонну корма, причем оптимальное количество для этих животных обычно составляет от примерно 50 до примерно 300 граммов на тонну корма.

Предпочтительные корма для домашних птиц и домашних питомцев обычно содержат от примерно 1 до примерно 400 граммов и предпочтительно от примерно 10 до примерно 400 граммов соединения по изобретению (или комбинации) на тонну корма.

Для парентерального введения животным соединение по изобретению (или комбинация) может быть приготовлено в форме пасты или гранулы и введено в виде имплантата, обычно под кожу головы или уха животного, у которого стремятся увеличить отложение постного мяса и улучшение соотношения постного мяса и жира.

Препараты в форме пасты могут быть приготовлены путем диспергирования лекарственного средства в фармацевтически приемлемом масле, таком как арахисовое масло, кунжутное масло, кукурузное масло или т.п.

Гранулы, содержащие терапевтически эффективное количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с Соединением D или его фармацевтически приемлемой солью, фармацевтическую композицию или комбинацию, могут быть получены путем смешивания Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли с Соединением D или его фармацевтически приемлемой солью, причем разбавитель, такой как карбовоск, карнаубский воск и т.п., и смазывающее вещество, такое как стеарат магния или кальция, могут быть добавлены для улучшения процесса гранулирования.

Разумеется, признано, что более чем одну гранулу можно вводить животному для достижения желаемого уровня дозы, который будет обеспечивать желаемое увеличение отложения постного мяса и улучшение соотношения постного мяса и жира. Более того, имплантаты также можно устанавливать периодически во время лечения животного, чтобы поддерживать надлежащий уровень лекарственного средства в организме животного.

Изобретение имеет несколько преимущественных ветеринарных признаков. Для владельца домашних питомцев или ветеринара, который желает увеличить поджарость и/или удалить нежелательный жир у домашних животных, согласно настоящему изобретению предложено средство, с помощью которого это может быть осуществлено. Для птицеводов, заводчиков мясного крупного рогатого скота и свиноводов использование способа по изобретению дает более компактных животных, за которых они запрашивают более высокие продажные цены от мясной промышленности.

Примеры

Если конкретно не указано иное, исходные вещества, как правило, доступны от коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England) и Tyger Scientific (Princeton, NJ). Используются некоторые общепринятые сокращения и акронимы, которые могут включать: AcOH (уксусная кислота), DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен), CDI (1,1'-карбонилдидимидазол), DCM (дихлорметан), DEA (диэтиламин), DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), DMAP (4-диметиламинопиридин), DMF (N,N'-диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), EDCI (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид), Et₂O (диэтиловый эфир), EtOAc (этилацетат), EtOH (этанол), Г или г (грамм), HATU (2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат метанаминий), HBTU (О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат), НОВТ (1-гидроксибензотриазол), Ч или ч (час), IPA (изопропиловый спирт), KHMDS (гексаметилдисилазан калия), MeOH (метанол), Л или л (литр), мл (миллилитр) MTBE (трет-бутил-метиловый эфир), мг (миллиграмм), NaBH(OAc)₃ (триацетоксиборгидрид натрия), NaHMDS (гексаметилдисилазан натрия), NMP (N-метилпирролидон), OB (относительная влажность), КТ или к.т. (комнатная температура, которая такая же, как и температура окружающей среды (примерно от 20 до 25°C)), SEM ([2-(триметилсилил)этокси]метил), TEA (триэтиламин), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран) и T₃P (ангидрид пропанфосфоновой кислоты).

Спектры ¹H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях согласовывались с предложенными структурами. Характеристические химические сдвиги (8) даны в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного сигнала протона в дейтерированном растворителе (CHCl₃ при 7.27 м.д.; CD₂HOD при 3,31 м.д.) и приведены с использованием стандартных сокращений для обозначения основных пиков: например, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, уширенный.

ттЯМР означает твердотельный ЯМР.

ДРЛП означает дифракция рентгеновских лучей на порошке.

Термин "по существу такой же" при использовании для описания картин дифракции рентгеновских лучей на порошке означает включение картин, в которых пики находятся в пределах стандартного отклонения +/-0,2° 2θ.

В данном документе термин "по существу чистый" со ссылкой на конкретную кристаллическую форму означает, что кристаллическая форма включает в себя менее 10%, предпочтительно менее 5%, предпочтительно менее 3%, предпочтительно менее 1 мас.% любой другой физической формы Соединения А или Соединения D.

Реакции проводили на воздухе или, при использовании чувствительных к кислороду или влаге реагентов или промежуточных соединений, в инертной атмосфере (азот или аргон). Когда это было целесообразно, реакционные аппараты сушили в динамическом вакууме с использованием тепловой пушки и использовали безводные растворители (Sure-Seal™ продукты от Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin или DriSolv™ продукты от EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Коммерческие растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки. Когда указано, реакционные смеси нагревали под действием микроволнового излучения, используя микроволновые реакторы Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Протекание реакций отслеживали с использованием анализов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХМС), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и/или газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХМС). ТСХ осуществляли на силикагелевых пластинах, предварительно покрытых индикатором флуоресценции (длина волны возбуждения 254 нм), и визуализировали под УФ светом и/или с использованием I₂, KMnO₄, CoCl₂, фосфомолибденовой кислоты и/или церий-аммониймолибдатных красителей. ЖХМС данные получали на приборе Agilent 1100 Series с автосамплером Leap Technologies, колонками Gemini C18, градиентами MeCN/вода и модификаторы либо TFA, муравьиная кислота, либо гидроксид аммония. Колоночный элюент анализировали с использованием масс-спектрометра Waters ZQ, сканирующего как в режиме регистрации положительных ионов, так и в режиме регистрации отрицательных ионов от 100 до 1200 Да (Дальтон). Другие подобные приборы также были использованы. ВЭЖХ данные получали на приборе Agilent 1100 Series с использованием колонок Gemini или XBridge C18, градиентов MeCN/вода и модификаторы либо TFA, либо гидроксид аммония. ГХМС данные получали с использованием печи Hewlett Packard 6890 с инжектором HP 6890, колонки HP-1 (12 м×0,2 мм×0,33 мкм) и газаносителя гелия. Образец анализировали на HP 5973 масс-селективном детекторе, сканирующем от 50 до 550 Да, используя электронную ионизацию. Очистки осуществляли методом жидкофазной хроматография среднего давления (ЖХСД), используя приборы Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 или Biotage Isolera One и предварительно упакованные картриджи с диоксидом кремния Isco RediSep или Biotage Snap. Хиральные очистки осуществляли методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), используя приборы Berger или Thar; колонки ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD или -OJ; и смеси CO₂ с MeOH, EtOH, iPrOH или MeCN, чистыми или модифицированными с использованием TFA или iPrNH₂. УФ-детектирование использовали для запуска сбора фракций.

Масс-спектрометрические данные приведены из ЖХМС анализов. Масс-спектрометрию (МС) осуществляли при помощи источников химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД), электрораспылительной ионизации (ЭРИ), ионизации электронным ударом (ЭУ) или рассеянием электронов (РЭ). Химические сдвиги протонной ядерной магнитной спектроскопии (^1H ЯМР) даны в миллионных долях со сдвигом в сторону слабого поля от тетраметилсилана, и их регистрировали на спектрометрах Varian 300, 400, 500 или 600 МГц. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д., δ), отнесенных к остаточным пикам дейтерированного растворителя. Формы пиков описаны следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; quin, квинтет; m, мультиплет; br s, уширенный синглет; app, кажущийся. Аналитические данные СФХ снимали на аналитическом приборе Berger, как описано выше. Данные по оптическому вращению снимали на поляриметре PerkinElmer model 343 с использованием ячейки 1 дм. Хроматографию на силикагеле осуществляли с использованием систем Biotage или ISCO среднего давления, используя колонки, предварительно упакованные различными коммерческими поставщиками, включающими Biotage и ISCO. Микроанализы были осуществлены фирмой Quantitative Technologies Inc. и были в пределах 0,4% от вычисленных значений.

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

Соединения и промежуточные соединения, описанные ниже, были названы с использованием конвенции по присвоению названий, предоставляемой ChemBioDraw Ultra, Version 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). Конвенция по присвоению названий, предоставляемая ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, общеизвестна специалистам в данной области, и считается, что конвенция по присвоению названий, предоставляемая ChemBioDraw Ultra, Version 12.0, как правило, согласуется с рекомендациями IUPAC (Международный союз по теоретической и прикладной химии) по номенклатуре органической химии и с правилами CAS Index. Если не указано иное, все реагенты были получены коммерческим путем без дополнительной очистки или были получены с использованием способов, известных в литературе.

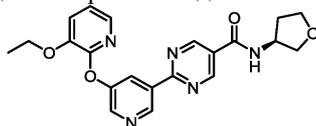
Термины "концентрировали", "выпаривали" и "концентрировали в вакууме" относятся к удалению растворителя при пониженном давлении на ротаторном испарителе с температурой бани менее 60°C. Сокращения "мин" и "ч" означают "минуты" и "часы" соответственно. Термин "ТСХ" относится к тонкослойной хроматографии,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

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

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

Получение промежуточных соединений и примеров соединений

Пример 1. (DGAT2i Соединение/Соединение D): (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Стадия 1: 3-Этоксипиридин

Карбонат цезия (12 моль, 1,5 экв.) и этилйодид (9,7 моль, 1,2 экв.) добавляли в раствор 3-гидроксипиридина (8,10 моль, 1,0 экв.) в ацетоне (12 л) при 15°C. Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали, и органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Добавляли этилацетат (20 л) и промывали водой (3×5 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-этоксипиридина (620 г, 62%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.44 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

Стадия 2: 3-Этоксипиридин-1-оксид

мета-Хлорпероксибензойную кислоту (6,5 моль, 1,3 экв.) добавляли в раствор 3-этоксипиридина (5,0 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (12 л) при 10°C. Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли тиосульфат натрия (4 кг, в 5 л воды). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Добавляли еще одну порцию тиосульфата натрия (1,5 кг, в 5 л воды). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь экстрагировали дихлорметаном (16 × 10 л). Объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорме-

тан:метанол 100:1-10:1) с получением указанного в заголовке соединения (680 г, 97%) в виде коричневого масла. Это масло дополнительно очищали растиранием с петролейным эфиром (4 л) при комнатной температуре в течение 24 часов с получением 3-этоксипиридин-1-оксида (580 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

Стадия 3: 2-((5-Бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридин

Эту реакцию проводили пятью параллельными партиями.

Диизопропилэтиламин (2,69 моль, 3,7 экв.) и бромтрипиридинофосфония гексафторфосфат (0,93 моль, 1,3 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 3-этоксипиридин-1-оксида (0,72 моль, 1,0 экв.) и 3-бром-5-гидроксипиридина (0,72 моль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (2500 мл) при комнатной температуре. Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, затем отдельные партии объединяли в одну партию. Полученную суспензию концентрировали досуха и растворяли в дихлорметане (25 л). Органический слой промывали 1 н. гидроксидом натрия (15 л), водой (3×20 л) и рассолом (20 л). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла. Это неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1-1:1) с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Это твердое вещество растирали со смесью метил-трет-бутиловый эфир:петролейный эфир (1:10; 11 л) с получением 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридина (730 г, 69%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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). МС (ЭРИ+) 297,1 (M+H).

Стадия 4: Этил-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат

Раствор 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)-3-этоксипиридина (300 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (1,3 л) дегазировали азотом в течение 30 минут. Реагент Turbo Grignard ($\text{RMgCl} \cdot \text{LiCl}$) (390 ммоль, 1,3 экв., 1,3 М в тетрагидрофуране) добавляли при комнатной температуре с такой скоростью, чтобы поддерживалась внутренняя температура ниже 30°C . Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли хлорид цинка (390 ммоль, 1,3 экв., 1,9 М в 2-метилтетрагидрофуране) с такой скоростью, чтобы поддерживалась температура ниже 15°C . Полученную в результате суспензию нагревали до комнатной температуры до тех пор, пока весь осадок не растворился, и затем снова охлаждали до 10°C . Добавляли этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (360 ммоль, 1,2 экв.) и дихлор[бис(2-(дифенилфосфино)фенил)эфир]палладий(II) (6,00 ммоль, 0,02 экв.) в виде твердых веществ. Полученную в результате суспензию дегазировали азотом в течение 30 минут, затем нагревали до 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали в водных условиях, затем обрабатывали последовательно динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, тиокремнеземом и древесным углем для удаления металлических примесей. Неочищенное соединение подвергали перекристаллизации из метанола (450 мл) с получением этил-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (77 г, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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).

Стадия 5: 2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 1)

Гидроксид натрия (307 ммоль, 1,5 экв., 4М водный) и метанол (50 мл) добавляли в суспензию 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (205 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали смесью 2:1 диэтиловый эфир:гептаны (2×300 мл). Водный слой подкисляли до pH 4 4М соляной кислотой. Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (69 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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).

Стадия 6: (S)-2-(5-((3-Этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Пример 1 (DGAT2i Соединение))

Оксалилхлорид (13,8 мл, 160 ммоль, 1,2 экв.) и диметилформамид (0,510 мл, 6,65 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в суспензию 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (45,0 г, 133 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (500 мл). Суспензию перемешивали в течение 2 часов до образования раствора. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного хлорангирида кислоты в виде красного твердого вещества. Раствор (S)-тетрагидрофуран-3-амина (12,2 г, 140 ммоль, 1,05 экв.) и диизопропилэтиламина (51,0 мл, 293 ммоль, 2,2 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли по каплям в раствор неочищенного хлорангирида кислоты в дихлорметане (200 мл) при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли воду (1,0 л) и этилацетат (600 мл), и органический слой отделяли, промывали насыщен-

ным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным углем (20 г) и перемешивали при 65°C в течение 20 минут. Теплую суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали до бледно-желтого твердого вещества, которое подвергали перекристаллизации из метанола в этилацетате (1:4, 1 л) с получением (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (43,5 г, 81%) в виде бесцветного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение объединяли с предыдущими партиями (108,7 г, 266,8 ммоль), полученными таким же способом, и суспендировали с этилацетатом (1,0 л) при 80°C в течение 4 часов. Суспензию оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 суток. Твердое вещество отфильтровывали, промывали этилацетатом (3 × 200 мл) и сушили в глубоком вакууме при 50°C в течение 24 часов с получением (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (100,5 г, 92%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, 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). МС (ЭРИ+) 408.4 (М+Н). Точка плавления 177,5°C. Элементный анализ для C₂₁H₂₁N₅O₄: вычислено С, 61,91; Н, 5,20; N, 17,19; найдено С, 61,86; Н, 5,18; N, 17,30.

Твердую форму, полученную по этой методике, характеризовали анализом дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) и признали как Форму 1 Соединения D.

Альтернативная стадия 6 для получения (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Пример 1 (Соединение D))

В реактор на 100 мл загружали ацетонитрил (35 мл), 2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (5,0 г, 15 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (2,2 г, 18 ммоль, 1,2 экв.). Загружали диизопропилэтиламин (18 мл, 103 ммоль, 7,0 экв.), поддерживая температуру от 20°C до 30°C. Загружали раствор ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) в ацетонитриле (21 мл, 30 ммоль, 2,0 экв.) со такой скоростью, чтобы поддерживалась температура ниже 45°C. Реактор нагревали до 40 ± 5°C в течение 1 часа, затем отбирали образец для завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C и добавляли тетрагидрофуран (25 мл). Загружали раствор бикарбоната натрия (0,5М, 40 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа. pH проверяли и измеренным значением было 8,5. Добавляли этилацетат (40 мл), и смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь отстаивали, и фазы разделяли. Водный слой переносили в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (40 мл). Органический слой переносили в реактор на 100 мл порциями и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Добавляли метилэтилкетон (100 мл), и смесь концентрировали до конечного объема приблизительно 60 мл. Вакуум удаляли, и суспензию нагревали до температуры дефлегмации и выдерживали до тех пор, пока твердое вещество не было смыто со стенок реактора. Суспензию охлаждали до 15°C в течение 2 часов и гранулировали в течение ночи. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывая реактор и осадок на фильтре дважды метилэтилкетон (по 10 мл каждый раз). Твердое вещество сушили в вакуумном шкафу при 50°C с получением 4,86 г (81%) целевого продукта. Твердую форму, полученную по этой методике, характеризовали анализом ДРЛП и признали как Форму 2 Соединения D.

Преобразование Формы 2 в Форму 1 Соединения D

В реактор на 100 мл загружали Форму 2 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Пример 1) (10,0 г, 24,6 ммоль, 1,00 экв.), метилэтилкетон (8,8 мл/г, 88,0 мл) и воду (1,2 мл/г, 12,0 мл). Реактор нагревали до 50°C в течение 30 минут. Полное растворение происходило при приблизительно 44°C. Реактор охлаждали до 40°C в течение 30 минут, затем вносили заправку Формы 1 (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Пример 1, Соединение D) (0,050 г, 0,123 ммоль, 0,0050 экв.). После внесения заправки мутную суспензию перемешивали в течение 1 часа, после чего охлаждали до 5°C в течение 2 часов и затем перемешивали при 5°C в течение 12 часов. Образец для контролирования процесса отбирали и характеризовали анализом ДРЛП для подтверждения, что твердое вещество представляло собой Форму 1 Соединения D. Суспензию фильтровали, и реактор и осадок на фильтре промывали имеющим температуру 0°C метилэтилкетон (2,5 мл/г, 25 мл). Твердое вещество сушили в вакуумном шкафу при 50°C с получением 8,15 г (81,5%) целевого продукта. Картины ДРЛП целевого продукта соответствовали Форме 1 Соединения D.

Дифракция рентгеновских лучей на порошке:

Анализ дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, оснащенный источником Cu излучения (Kα-средняя длина волны 1,54056Å), оснащенный первичной оптикой TWIN, использующей зеркало Гёбеля. Дифрагированное излучение детектировали детектором PSD-Lynx Eye. Оба первичный и вторичный, оснащенные щелями Соллера 2,5. Напряжение и ток на рентгеновской трубке были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре при сканировании типа locked couple (схема тета-два тета) в диапазоне от 3,0

до 40,0 градусов 2-тета с шагом 1000 с использованием скорости сканирования 6 секунд на шаг. Образцы подготавливали путем помещения их в кремниевый с низким фоном держатель образца (C79298A3244B261). Данные собирали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus. Анализ осуществляли с помощью программного обеспечения EVA diffract plus. Файл данных ДРЛП не обрабатывали до выявления пиков. Используя алгоритм выявления пиков в программном обеспечении EVA, выбирали пики с пороговым значением 5 и значением ширины 0,2. Выходные данные автоматизированных интерпретаций визуально проверяли, чтобы гарантировать достоверность, и корректировки делали вручную при необходимости. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, отбрасывали. Типичная погрешность, связанная с положением пика из ДРЛП, оговоренная в USP, составляет $\pm 0,2^\circ$ (USP-941).

Таблица 1

Ключевые пики ДРЛП, характеризующие кристаллическое вещество

Форма 1 соединения Примера 1	Форма 2 соединения Примера 1
Угол 2θ ($^\circ$)	Угол 2θ ($^\circ$)
5,3; 7,7; 15,4	6,5; 9,3; 13,6

Пример 1 (Соединение D)

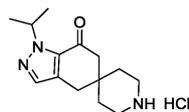
Фиг. 1 представляет собой характерную картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, показывающую кристаллическую Форму 1 соединения Примера 1 (Соединения D) (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

Фиг. 2 представляет собой характерную картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, показывающую кристаллическую Форму 2 соединения Примера 1 (Соединения D) (вертикальная ось: интенсивность (импульсы); горизонтальная ось: два-тета (градусы)).

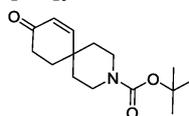
Пример 2: Получение 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиперидин-2-ил)бензойной кислоты, Соединения А (АСС-ингибирующего Соединения):

В получении Соединения А отмечается, что в некоторых способах получения, описанных в данном документе, может потребоваться защита функциональных групп (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила в предшественниках Формулы I). Необходимость в такой защите будет зависеть от природы функциональной группы и условий способов получения. Необходимость в такой защите легко определит специалист в данной области. Использование способов такой защиты/удаления защитной группы также находится в компетенции специалиста в данной области. Общее описание защитных групп и их использование смотри в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. Кроме того, данное изобретение не ограничено конкретными способами синтеза, приведенными в данном документе, которые могут варьироваться.

Промежуточное соединение А1: 1-Изопропил-4,6-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-7(1H)-он, гидрохлоридная соль



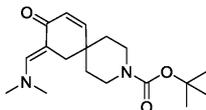
Стадия 1. трет-Бутил-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундец-7-ен-3-карбоксилат



В сухой реактор загружали трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (108 кг), циклогексан (1080 л) и пирролидин (64,8 кг) при 25-30 $^\circ$ C. Эту смесь перемешивали 5-10 мин и затем нагревали до температуры дефлегмации в течение 12-16 ч, одновременно собирая воду с использованием ловушки Дина-Старка. Реакционную смесь затем охлаждали до 50-60 $^\circ$ C, и при этой температуре применяли вакуум для отгонки избытка пирролидина и циклогексана. Реакционную смесь затем охлаждали до 25-30 $^\circ$ C и загружали циклогексан (648 л), затем загружали метилвинилкетон (49,63 кг). Смесь перемешивали в течение 12-16 ч, затем фильтровали, и фильтрат загружали в чистый и сухой реактор. Раствор охлаждали до 10-15 $^\circ$ C, затем медленно добавляли раствор уксусной кислоты (54,75 кг) в воде (54 л), поддерживая температуру ниже 15 $^\circ$ C. По окончании добавления смесь нагревали до 25-30 $^\circ$ C и перемешивали в течение 12-16 ч. Слои разделяли, и водный экстрагировали этилацетатом (324 л). Объединенные органические слои промывали раствором бикарбоната натрия (32,34 кг) в воде (324 л), затем сушили над сульфатом натрия. Твердое вещество промывали этилацетатом (54 л), и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении при температуре ниже 40 $^\circ$ C. н-Гептан (216 л) загружали в реактор, и дистилляцию проводили при пониженном давлении при температуре ниже 40 $^\circ$ C досуха. Смесь охлаждали до 25-30 $^\circ$ C, и н-гептан (216 л) загружали в реактор. Смесь перемешивали в течение 1-2 ч после обра-

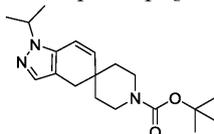
зования твердого вещества. Твердое вещество затем отфильтровывали, промывали н-гептаном (54 л) и сушили при 40-50°C в течение 10-12 ч с получением целевого вещества (90,1 кг, выход 67%).

Стадия 2. (Е)-трет-Бутил-10-((диметиламино)метилден)-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундец-7-ен-3-карбоксилат



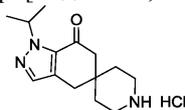
В чистый и сухой реактор загружали трет-бутил-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундец-7-ен-3-карбоксилат (50 кг), N,N-диметилформамид (500 л) и N,N-диметилформамида диметилацеталь (135 кг) при 25-30°C в атмосфере азота. Эту реакционную смесь перемешивали 5-10 мин, затем нагревали до 120-130°C в течение 20 ч. Смесь затем охлаждали до 50-60°C, и растворитель отгоняли в глубоком вакууме при температуре ниже 60°C. Смешанные ксилолы (200 л) загружали при температуре ниже 45°C, и растворитель отгоняли в глубоком вакууме при температуре ниже 60°C. Эту операцию повторяли с другой порцией смешанных ксилолов (200 л). Затем в реактор загружали толуол (200 л), и растворитель отгоняли в глубоком вакууме при температуре ниже 60°C. Эту операцию повторяли с другой порцией толуола (200 л). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (100 л) при температуре ниже 30°C, и растворитель отгоняли в глубоком вакууме при температуре ниже 40°C. Смесь охлаждали до 15-20°C и загружали метил-трет-бутиловый эфир (100 л) при температуре ниже 20°C. Смесь перемешивали в течение 20-30 мин, и твердое вещество отфильтровывали, промывали метил-трет-бутиловым эфиром (50 л) и сушили без вакуума при 50-55°C в течение 10 ч с получением целевого соединения (52,1 кг, выход 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.48 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.97 Гц, 1H), 5.99 (d, J=10.16 Гц, 1H), 3.32-3.51 (m, 4H), 3.06 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 11H).

Стадия 3. трет-Бутил-1-изопропил-1,4-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



В чистый и сухой реактор загружали (Е)-трет-бутил-10-((диметиламино)метилден)-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундец-7-ен-3-карбоксилат (80 кг), толуол (704 л) и триметиламин (16 л) при 25-30°C. Эту реакционную смесь нагревали до 70-80°C, и добавляли раствор изопропилгилразина гидрохлоридной соли в метаноле (1,25 экв., в сумме 141 кг) в течение 4-5 ч. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 8-10 ч при 70-80°C, после чего охлаждали до 15-25°C. Затем медленно добавляли раствор лимонной кислоты (48 кг) в воде (480 л), поддерживая внутреннюю температуру ниже 25°C. Добавляли этилацетат (208 л), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли, и органический слой последовательно промывали раствором лимонной кислоты (48 кг) в воде (480 л), затем только водой (320 л). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (320 л). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия (8 кг), и растворители выпаривали досуха при пониженном давлении и при температуре ниже 40°C. Дихлорметан (240 л) загружали в реактор, и смесь перемешивали при 25-30°C до тех пор, пока он не стал прозрачным. Активированный уголь (1,84 кг), силикат магния (1,84 кг) и силикагель (32 кг, 100-200 меш) последовательно загружали при 25-30°C, и гетерогенную смесь перемешивали в течение 1 ч. Суспензию затем фильтровали через слой Нуflow, приготовленный путем смешивания суперячеистого материала Нуflow (8 кг) и дихлорметана (40 л). Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (три раза по 120 л). Объединенные фильтраты загружали назад в реактор, и растворитель выпаривали при пониженном давлении при температуре ниже 40°C. н-Гептан (160 л) затем загружали и дистиллировали при пониженном давлении при температуре ниже 40°C. н-Гептан (200 л) загружали в реактор, и смесь охлаждали до 0-5°C. После перемешивания в течение 12-15 ч твердое вещество отфильтровывали при 0°C, промывали охлажденным (0-5°C) н-гептаном (160 л) и сушили в вакууме при 40-50°C с получением указанного в заголовке соединения (82,4 кг, 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.25 (s, 1H), 6.42 (dd, J=10.05, 0.49 Гц, 1H) 5.84 (d, J=9.95 Гц, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 4H), 2.62 (s, 2H) 1.56-1.68 (m, 2H) 1.45-1.55 (m, 17H).

Стадия 4. 1-Изопропил-4,6-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-7(1H)-он, гидрохлоридная соль

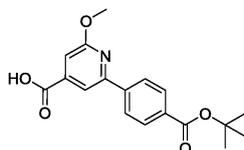


В чистый и сухой реактор загружали трет-бутил-1-изопропил-1,4-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (60 кг) и метанол (600 л) при 25-30°C. N-Бромсукцинимид (32,4 кг) добавляли 5 порциями на протяжении 30-40 мин при 25-30°C, и перемешивание продолжали в течение 30-60 мин. Медленно добавляли раствор тиосульфата натрия пентагидрата (5,4 кг) в воде (102 л), поддерживая

внутреннюю температуру ниже 30°C. Смесь перемешивали в течение 20-30 минут, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Остаток охлаждали до 25-30°C, и 2-метилтетрагидрофуран (420 л) загружали в реактор вместе с водой (90 л). Смесь перемешивали в течение 15-20 мин, затем слои разделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (120 л). Объединенные органические экстракты обрабатывали в течение 15-20 мин при 25-30°C раствором гидроксида натрия (4,8 кг) в воде (120 л). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (120 л), затем раствором хлорида натрия (12 кг) в воде (120 л) и затем сушили над сульфатом натрия (6 кг). После фильтрования осадок на фильтре промывали 2-метилтетрагидрофураном (30 л), и объединенные фильтраты загружали назад в реактор. Растворитель полностью отгоняли при температуре ниже 45°C при пониженном давлении, и остаток сольбутилизовали в тетрагидрофуране (201 л). В другой чистый и сухой реактор загружали трет-бутоксид калия (60,6 кг) и тетрагидрофуран (360 л) при 25-30°C. К ним медленно добавляли раствор остатка в тетрагидрофуране, поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь затем нагревали до 60-65°C и выдерживали при этой температуре в течение 1-2 ч. После завершения смесь охлаждали до 0-10°C и медленно гасили раствором соляной кислоты (1 н., 196 л), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25-30°C, и загружали этилацетат (798 л). После перемешивания в течение 15-20 минут слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (160 л). Объединенные органические слои промывали водой (160 л), сушили над сульфатом натрия (8 кг), фильтровали, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (300 л). Растворители полностью отгоняли при пониженном давлении при температуре ниже 45°C, и этилацетат (540 л) загружали в реактор при 25-30°C, затем добавляли метанол (156 л). Смесь охлаждали до 0-5°C, и в этой точке медленно добавляли ацетилхлорид (79,8 кг), поддерживая температуру в указанном диапазоне. Смесь затем оставляли нагреваться до 20-25°C и выдерживали при этой температуре в течение 4-5 ч при перемешивании. Полученную в результате суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом (120 л), затем сушили при 40-45°C в течение 8-10 ч с получением целевого неочищенного продукта (33,5 кг, 65%).

Конечную стадию очистки осуществляли путем сольбутилизации этого неочищенного твердого вещества (56,8 кг) в метаноле (454,4 л) в чистом и высушенном реакторе при 25-30°C. Раствор перемешивали в течение 30-45 мин, затем пропускали через картриджный фильтр 0,2 микрона в чистый и сухой реактор при 25-30°C. Метанол отгоняли при пониженном давлении при температуре ниже 50°C до тех пор, пока не остался примерно 1 объем растворителя. Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C, и свежий ацетонитрил (113,6 л) загружали через картриджный фильтр 0,2 микрона. Растворители отгоняли при пониженном давлении при температуре ниже 50°C, пока не остался примерно 1 объем растворителя. Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C, и свежий ацетонитрил (190 л) загружали в реактор через картриджный фильтр 0,2 микрона. Смесь нагревали до 65-70°C и перемешивали в течение 45 мин, затем охлаждали до 25-30°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали, и остаток на фильтре промывали охлажденным (15°C) ацетонитрилом (56,8 л). Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 40-50°C в течение 8 ч с получением Промежуточного соединения А1 (36,4 кг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7.43 (s, 1H), 5.32-5.42 (ш, 1H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.69-1.90 (m, 4H), 1.37-1.45 (m, 6H); ЭРИ [M+H]⁺ = 248.

Промежуточное соединение А2: 2-(4-(трет-Бутоксикарбонил)фенил)-6-метоксиизоникотиновая кислота

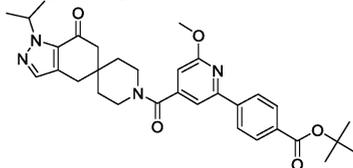


В чистый и высушенный реактор загружали 2,6-дихлоризоникотиновую кислоту (30 кг) и метанол (120 л) при 20-25°C. Суспензию перемешивали в течение 5 мин, затем нагревали вплоть до 65°C (дефлегмация). Раствор метоксида натрия в метаноле (30%, 87,2 кг) затем медленно загружали в течение по меньшей мере 4 ч через капельную воронку. Воронку промывали метанолом (15 л), и перемешивание проводили при 65°C в течение по меньшей мере 15 ч. Смесь затем охлаждали до 45°C и перегоняли при пониженном давлении до остаточного объема примерно 90 л. Раствор бикарбоната калия (28,2 кг) и карбоната калия (21,6 кг) в воде (180 л) затем загружали в реактор при 40-45°C. Реактор, содержащий водный раствор, промывали водой (21 л), и промывочную жидкость загружали в реакционную смесь. Смесь перегоняли при пониженном давлении при температуре ниже 80°C до остаточного объема примерно 240 л, затем охлаждали до 20-25°C.

В другой чистый и сухой реактор загружали трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)бензоат (52,3 кг) и диоксан (340 кг) и перемешивали при 2-25°C до полного растворения. Содержимое первого реактора затем нагревали при 40°C, чтобы гарантировать полную растворимость, и перенесли в этот новый реактор. Реакционную смесь охлаждали до 20-25°C, и стадию дезоксигенации осуще-

ствляли циклами вакуумирования/заполнения азота. Смесь дополнительно охлаждали до 0-10°C, и ацетат палладия (0,65 кг) загружали в реактор, после чего загружали трифенилфосфин (2,46 кг) в потоке азота. Смесь нагревали до 20-25°C, и еще одну стадию дезоксигенации осуществляли циклами вакуумирования/заполнения азота. Смесь затем нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение по меньшей мере 18 ч. Смесь охлаждали до 20-25°C, затем последовательно загружали в реактор метил-трет-бутиловый эфир (133,2 кг) и воду (30 л). Слои разделяли, и водный слой разбавляли водой (110 л), затем экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (110 л). Объединенные органические экстракты промывали раствором лимонной кислоты (52 кг) в воде (84 л), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (88,8 кг), и органические слои объединяли, затем промывали три раза раствором хлорида натрия (43 кг) в воде (80 л). После конечного разделения слоев органический слой фильтровали через фильтр Pall, содержащий картридж с древесным углем, и осадок на фильтре промывали метил-трет-бутиловым эфиром (11,2 кг). Фильтрат перегоняли при пониженном давлении при температуре ниже 50°C до примерно 90 л и затем последовательно со-дистиллировали с гептаном (120 л) при температуре ниже 50°C и до примерно 120 л. Смесь затем охлаждали до 20-25°C в течение 1 ч, затем перемешивали при этой температуре в течение еще 1 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали три раза гептаном (3 × 18 л), затем три раза ацетонитрилом (3 × 18 л). Полученное в результате влажное твердое вещество сушили в вакууме и потоке азота при температуре ниже 45°C в течение по меньшей мере 15 ч с получением Промежуточного соединения А2 (44,6 кг, выход 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.13 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.97 (d, J=1.17 Гц, 1H), 7.34 (d, J=0.98 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); ЭРИ [M+H]⁺ = 330.

Промежуточное соединение А3: трет-Бутил-4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипирдин-2-ил)бензоат

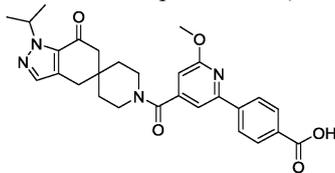


В круглодонную колбу загружали 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-6-метоксиизоникотиновую кислоту (Промежуточное соединение А2, 15,2 г, 46,2 ммоль) и этилацетат (140 мл). 1,1'-Карбонилдидиимдазол (8,98 г, 55,4 ммоль) добавляли одной порцией и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Добавляли 1-изопропил-4,6-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-7(1H)-она гидрохлорид (Промежуточное соединение А1, 14,8 г, 52,2 ммоль), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,1 мл, 52,2 мл), и реакцию смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Добавляли водный 2М раствор HCl (40 мл), затем добавляли 1М гидросульфат калия (40 мл) и 50 мл гептана. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь переносили в делительную воронку. Органическую фазу отделяли, промывали последовательно водой (20 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над 20 г сульфата магния и 10 г силикагеля, фильтровали и концентрировали в вакууме. К концу концентрирования начинало образовываться твердое вещество. Остаток перемешивали в 40 мл этилацетата при 80°C и медленно по каплям добавляли гептан (120 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем медленно охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч и перемешивали в течение 18 ч при к.т. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и смесью этилацетат-гептан (1:3) и сушили в вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением Промежуточного соединения А3 (19,64 г, выход 76%).

Альтернативное получение Промежуточного соединения А3:

В чистый и сухой реактор загружали ацетонитрил (219 кг) и 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)-6-метоксиизоникотиновую кислоту (Промежуточное соединение А2, 34,8 кг) при 20-25°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем загружали 1,1-карбодидиимдазол (18,9 кг) тремя последовательными порциями. Суспензию дополнительно перемешивали при 20-25°C в течение по меньшей мере 1 ч, затем в реактор загружали 1-изопропил-4,6-дигидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-7(1H)-она гидрохлоридную соль (Промежуточное соединение А1, 33,0 кг), затем загружали N,N-диизопропилэтиламин (20,5 кг) посредством насоса. Насос для реагента и стенки реактора промывали ацетонитрилом (13,7 кг), и перемешивание проводили при 20-25°C в течение по меньшей мере 2 ч. После завершения в смесь вносили заправку трет-бутил-4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипирдин-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение А3, 209 г) и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин. После подтверждения начала кристаллизации загружали раствор лимонной кислоты моногидрата (58,5 кг) в воде (257 л) в течение 1 ч. Полученную в результате суспензию дополнительно перемешивали при 20-25°C в течение по меньшей мере 2 ч, затем фильтровали, и осадок на фильтре промывали смесью ацетонитрила (68,4 кг) и воды (87 л). Эту промывку также использовали для промывки реактора. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при температуре ниже 55°C с получением Промежуточного соединения А3 (43,44 кг, выход 73%).

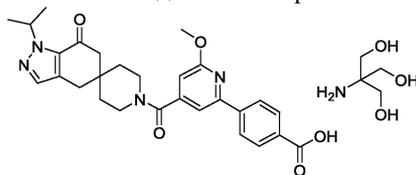
Соединение А (в виде свободной кислоты): 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойная кислота



В круглодонную колбу загружали трет-бутил-4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензоат (3,7 г, 6,6 ммоль) и толуол (25 мл). Добавляли по каплям 85%-ную фосфорную кислоту (3,0 мл) при перемешивании, и эту реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 4 часов. Образовалась бесцветная густая смола. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Наблюдалось белое твердое вещество. Толуольный органический слой отбрасывали, оставляя водный слой и твердое вещество. Добавляли этилацетат (60 мл) и добавляли 4 н. раствор NaOH до доведения pH до примерно 7. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные этилацетатные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Его растворяли в этилацетате (80 мл) при 50°C и медленно добавляли гептан (90 мл). Нагрев убирали, и смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием, промывали маточной жидкостью и сушили с получением указанного в заголовке соединения (Соединение А в свободной форме, 2,15 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

Альтернативное получение Соединения А (в виде свободной кислоты): В прозрачный сухой реактор загружали ацетонитрил (130,4 кг) и трет-бутил-4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензоат (Промежуточное соединение АЗ, 20,72 кг) при 20-25°C. Эту смесь перемешивали в течение 5 мин, затем загружали паратолуолсульфоновую кислоту (8,5 кг) при слабом поступлении азота. Реакционную смесь нагревали до 70°C и выдерживали при этой температуре в течение по меньшей мере 6,5 ч. После завершения смесь охлаждали до 40°C, медленно вносили в нее затравку Соединения А (104 г) и воду (83 л) в течение по меньшей мере 1 ч. Смесь дополнительно перемешивали при 40°C в течение минимум 4 ч, затем охлаждали до 20-25°C в течение 2 ч. После дополнительного перемешивания в течение по меньшей мере 2 ч фильтровали, и осадок на фильтре промывали раствором ацетонитрила (33 кг) и воды (41 л). Эту промывку использовали также для промывки реактора. Полученное в результате твердое вещество сушили при пониженном давлении при температуре ниже 55°C с получением Соединения А (16,5 кг, выход 89%).

Получение Формы 1 Соединения А - Безводная моно-трис-соль Соединения А:



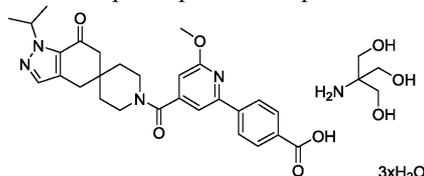
В пробирку загружали 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту (151 мг, 0,300 ммоль) и 3 мл этанола. Эту смесь нагревали до 80°C в течение 5 минут до растворения твердого вещества и затем охлаждали до к.т. Добавляли трис(гидроксиэтил)аминометан (39 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли по каплям гептан (2,25 мл) с получением суспензии, которую нагревали до 50°C до получения прозрачного раствора. Смесь охлаждали до к.т. в течение ночи при перемешивании. Наблюдалось белое твердое вещество, и смесь перемешивали в течение еще 3 суток. Вещество фильтровали и сушили в вакуумном шкафу при 50°C в течение ночи с получением Формы 1 (151 мг, 0,242 ммоль, выход 81%).

Альтернативное получение Формы 1 Соединения А: Безводная моно-трис-соль Соединения А:

В чистый и сухой реактор загружали этанол (83 л), затем добавляли Соединение А (9,43 кг) и трис (2,55 кг) и при этом поддерживали температуру смеси 20-25°C. Стенки резервуара смывали этанолом (2 л), и полученную в результате смесь нагревали при 65-70°C, выдерживали при этой температуре в течение по меньшей мере 30 минут до тех пор, пока все твердое вещество не растворилось, затем охлаждали до 45-50°C. Осуществляли теплое фильтрование через встроенный полипропиленовый фильтр 10 мкм, и реактор, а также фильтр промывали этанолом (9 л). В теплый раствор загружали n-гептан (24 л) через такой же встроенный фильтр, и в смесь вносили затравку 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты безводной трис-соли (100 г) в этаноле (0,5 л) при 45-50°C. Температуру держали в течение по меньшей мере 2 ч, после чего охлаждали до 20-25°C в течение по меньшей мере 2 ч. Перемешивание продолжали в течение по меньшей мере 5 суток. Суспензию затем фильтровали, и осадок на фильтре промывали смесью этано-

ла (13 л) и н-гептана (6 л). Твердое вещество сушили при пониженном давлении при температуре ниже 45°C в течение по меньшей мере 12 ч с получением соединения Примера 1 (11,7 кг, 77%).

Получение Формы 2 Соединения А - Тригидрат моно-трис-соли Соединения А:



Форма 2 Соединения А была получена в результате превращения из Формы 1 Соединения А. В реактор EasyMax на 50 мл добавляли Форму 1 (1,7214 г, 2,760 ммоль), изопропанол (16,50 мл, 215,8 ммоль) и воду (688 мкл, 38,190 ммоль). Эту смесь перемешивали (300 об/мин) в течение примерно 72 ч при температуре рубашки реактора 25°C. Реакционную смесь затем нагревали до 40°C в течение 15 мин и выдерживали при 40°C в течение примерно 24 часов, охлаждая сразу до 20°C, чтобы извлечь образец для тестирования. Методом ДРЛП была определена смесь форм, поэтому дополнительно добавляли воду (688 мкл, 38,190 ммоль). Скорость мешалки увеличивали до 400 об/мин, и суспензию перемешивали в течение 6 часов и затем охлаждали до 15°C. Твердое вещество выделяли на 60 мл/40 М фильтре и промывали смесью 96/4 изопропанол/вода. Полученное в результате вещество соответствовало Форме 2 Соединения А по результатам ДРЛП.

Альтернативное получение Формы 2 Соединения А - Тригидрат моно-трис-соли Соединения А:

В чистый и сухой реактор загружали изопропанол (60,4 кг) и добавляли Соединение А (16,68 кг) и трис (4,42 кг), при этом поддерживали смесь при температуре 20-25°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем загружали воду (6,7 кг), и суспензию нагревали до 55°C. Нынешний прозрачный раствор фильтровали в предварительно подогретый чистый и сухой реактор (50-55°C) через встроенный 10 мкм полипропиленовый фильтр. В раствор затем вносили затравку моно-трис-соли Соединения А в виде тригидрата (167 г). После проверки, что затравка сохранилась, смесь охлаждали до 15°C в течение по меньшей мере 2 ч, затем выдерживали при 15°C в течение минимум 16 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали охлажденным изопропанолом (13,1 кг). Твердое вещество затем сушили при пониженном давлении при температуре ниже 25°C с получением только Формы 2 Соединения А (22,1 кг, выход 98%).

Форма 1 Соединения А является безводной и термодинамически стабильной ниже водной активности примерно 0,2 (20% RH) при температуре окружающей среды. Форма 1 Соединения А имеет картину ДРЛП по существу такую же, как показано на фиг. 3 для Соединения А. Характеристические ДРЛП пики Формы 1 Соединения А, выраженные в $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, следующие: 9,6, 10,7 и 11,3. Расположения и интенсивности пиков для картины ДРЛП на фиг. 3 приведены в табл. 2.

Таблица 2

ДРЛП пики и относительные интенсивности Формы 1 Соединения А

Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ 2\theta$	Относительная интенсивность (%)	Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ 2\theta$	Относительная интенсивность (%)	Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ 2\theta$	Относительная интенсивность (%)
5,2	62	17,8	86	25,4	25
9,6	13	18,9	100	26,4	9
10,7	14	19,5	77	26,6	11
11,3	11	20,1	11	27,2	9
12,1	6	21,1	29	28,3	9
13,3	60	22,2	15	29,3	10
13,9	9	22,4	19	29,9	9
14,0	10	22,6	21	30,4	13
15,5	11	23,6	53	31,7	13
16,2	58	24,1	54	33,4	15
17,0	27	24,5	16		

Форма 1 Соединения А имеет рамановский спектр по существу такой же, как рамановский спектр, показанный на фиг. 4. Форма 1 Соединения А имеет характеристически сдвиги рамановских пиков, выраженные в см^{-1} , при 568, 698, 989, 1218, 1511, 1561 и $1615 \pm 2 \text{ см}^{-1}$. Положения пиков ($\pm 2 \text{ см}^{-1}$) и нормированная интенсивность (W = слабая, M = средняя, S = сильная) Формы 1 Соединения А на фиг. 4, перечислены в табл. 3.

Таблица 3
Рамановские пики и нормированная интенсивность для Формы 1 Соединения А

Положение рамановско го пика (см ⁻¹)	Нормированн ая интенсивност ь	Положение рамановско го пика (см ⁻¹)	Нормированн ая интенсивност ь	Положение рамановско го пика (см ⁻¹)	Нормированн ая интенсивност ь
115	М	794	W	1363	W
156	W	842	W	1388	W
170	W	885	W	1435	W
241	W	929	W	1466	W
274	W	989	W	1478	W
311	W	1011	W	1511	W
334	W	1047	W	1561	W
350	W	1071	W	1615	S
417	W	1090	W	1671	М
456	W	1119	W	2840	W
476	W	1143	W	2885	W
568	W	1169	W	2914	W
608	W	1187	W	2945	W
628	W	1196	W	2998	W
653	W	1218	W	3027	W
678	W	1244	W	3066	W
698	W	1265	W	3129	W
755	W	1315	W		
779	W	1345	М		

Форма 1 Соединения А имеет ¹³С тТЯМР спектр по существу такой же, как спектр, показанный на фиг. 5. Форма 1 Соединения А имеет характеристические ¹³С тТЯМР химические сдвиги, выраженные в м.д., при 22.9, 146.2, 157.9, 161.9 и 172.9 ± 0,2 м.д. ¹³С химические сдвиги (± 0,2 м.д.) для Формы 1 Соединения А, которые показаны на фиг. 5, перечислены в табл. 4.

Таблица 4
С химические сдвиги и интенсивности для Формы 1 Соединения А

¹³ С химически е сдвиги (м.д.)	Интенсивност ь	¹³ С химически е сдвиги (м.д.)	Интенсивност ь	¹³ С химически е сдвиги (м.д.)	Интенсивност ь
20.1	95	56.4	84	137.5	62
22.9	90	59.1	27	137.9	59
28.4	66	61.2	55	144.9	44
34.3	68	107.1	65	146.2	48
37.7	100	118.9	42	157.9	36
40.8	63	126.6	59	161.9	44
42.5	76	127.3	70	168.6	36
44.3	66	130.2	47	172.9	38
51.6	87	131.7	92	187.7	56
53.6	96	132.3	56		

Форма 2 Соединения А представляет собой тригидрат и является термодинамически стабильной выше водной активности примерно 0,2 при температуре окружающей среды и 20% RH. Форма 2 Соединения А имеет картину ДРЛП по существу такую же, как картина, показанная на фиг. 6. Характеристические ДРЛП пики для Формы 2 Соединения А, выраженные в 2θ ± 0,2° 2θ, следующие: 8,4, 9,0, 10,5, 15,0 и 24,7. Расположения и интенсивности пиков для картины ДРЛП на фиг. 6 приведены в табл. 5.

Таблица 5
ДРЛП пики и относительные интенсивности для Формы 2 Соединения А

Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ$ 2 θ	Относительная интенсивность (%)	Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ$ 2 θ	Относительная интенсивность (%)	Градусы 2 θ $\pm 0,2^\circ$ 2 θ	Относительная интенсивность (%)
5,0	11	16,1	10	26,9	71
8,4	18	16,7	59	28,2	52
9,0	12	17,4	74	29,0	15
10,0	6	17,8	13	29,4	18
10,5	62	18,6	30	29,9	13
12,1	9	18,9	45	31,4	15
13,3	46	19,9	93	31,7	16
13,7	45	20,1	50	32,4	14
13,9	46	21,2	46	33,6	5
14,6	37	21,5	21	34,5	7
15,0	80	24,7	100	37,0	12
15,4	15	25,2	97		

Форма 2 Соединения А имеет рамановский спектр по существу такой же, как спектр, показанный на фиг. 7. Форма 2 Соединения А имеет характеристические сдвиги рамановских пиков, выраженные в см^{-1} , при 562, 692, 984, 1225, 1507, 1557 и $1610 \pm 2 \text{ см}^{-1}$. Положения пиков ($\pm 2 \text{ см}^{-1}$) и нормированная интенсивность (W = слабая, M = средняя, S = сильная) для Формы 2 Соединения А на фиг. 7 перечислены в табл. 6.

Таблица 6
Рамановские пики и нормированная интенсивность для Формы 2 Соединения А

Положение рамановско го пика (см^{-1})	Нормированн ая интенсивност ь	Положение рамановско го пика (см^{-1})	Нормированн ая интенсивност ь	Положение рамановско го пика (см^{-1})	Нормированн ая интенсивност ь
123	W	864	W	1344	W
179	W	884	W	1369	W
232	W	931	W	1387	W
284	W	984	W	1410	W
405	W	1019	W	1433	W
441	W	1048	W	1460	W
481	W	1077	W	1480	W
562	W	1097	W	1507	W
620	W	1109	W	1557	M
628	W	1118	W	1610	S
639	W	1140	W	1670	W
650	W	1194	W	2884	W
667	W	1225	W	2916	W
692	W	1246	W	2946	W
710	W	1261	W	2995	W
758	W	1277	W	3073	W
790	W	1305	W	3108	W
839	W	1321	W		

Форма 2 Соединения А имеет ^{13}C тТЯМР спектр по существу такой же, как спектр, показанный на фиг. 8. Форма 2 Соединения А имеет характеристические ^{13}C тТЯМР химические сдвиги, выраженные в м.д., при 19.2, 149.5, 155.6, 163.8 и $188.3 \pm 0,2$ м.д. ^{13}C химические сдвиги ($\pm 0,2$ м.д.) для Формы 2 Соединения А, которые показаны на Фиг. 8, перечислены в табл. 7.

Таблица 7

¹³C химические сдвиги и интенсивность для Формы 2 Соединения А

¹³ C химические сдвиги (м.д.)	Интенсивность	¹³ C химические сдвиги (м.д.)	Интенсивность	¹³ C химические сдвиги (м.д.)	Интенсивность
19.2	60	63.1	44	139.1	33
25.7	87	107.0	40	149.5	33
32.0	40	108.7	35	155.6	30
38.0	92	125.1	56	163.8	36
38.5	94	128.0	44	169.5	26
44.2	41	130.0	70	174.0	29
53.2	100	132.3	33	188.3	39
55.5	53	135.9	37		
59.4	76	137.4	35		

Исходя из описания, приведенного в данном документе, специалист в данной области поймет, что Форма 1 и Форма 2 Соединения А, каждая, могут быть однозначно идентифицированы по нескольким различным спектральным пикам или картинам в варьирующих комбинациях. Ниже описаны иллюстративные комбинации значений характеристических пиков, которые могут быть использованы для отдельной идентификации Формы 1 и Формы 2 Соединения А, но эти иллюстративные комбинации никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие другие комбинации значений пиков, раскрытых в данном документе.

Для подтверждения присутствия трех молекул воды в Форме 2 Соединения А данные собирали с использованием дифрактометра Bruker D8 Venture при комнатной температуре (см. фиг. 9). Структуру определяли по внутреннему фазированию с использованием программного пакета SHELX в моноклинной пространственной группе P2₁/c (версия 5.1, Bruker AXS, 1997). Структуру затем уточняли полноматричным методом наименьших квадратов. Все атомы, не являющиеся атомами водорода, были выявлены и уточнены с использованием параметров анизотропного замещения.

Атомы водорода, расположенные на азоте и кислороде, были выявлены из разностной карты Фурье и уточнены с ограниченными расстояниями. Остальные атомы водорода были помещены в вычисленные положения и оставлены находиться на несущих их атомах.

Конечный R-индекс был равен 7,2%. Конечная разностная карта Фурье не выявила отсутствующей (потерянной) или неуместной электронной плотности.

В табл. 8 представлены данные, собранные в отношении Формы 2 Соединения А:

Таблица 8

Эмпирическая формула	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₅ ·C ₄ H ₁₁ NO ₃ ·3H ₂ O	
Масса по формуле	677,74	
Температура	КТ	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Моноклинная	
Пространственная группа	P2 ₁ /c	
Размеры элементарной ячейки	a = 17,6927(9) Å	α = 90°
	b = 13,2753(7) Å	β = 92.451(3)°
	c = 14,6480(8) Å	α = 90°
Объем	3437,3(3) Å ³	
Z	4	
Плотность (вычисленная)	1,310 мг/м ³	
Критерий согласия по F ²	1,053	
Конечные R индексы	R1 = 0,0723, wR2 = 0,1835	

[I>2σ(I)]

R индексы (все данные) R1 = 0,1244, wR2 = 0,2110

Кристаллическая 2-амино-2-(гидроксиэтил)пропан-1,3-диольная соль 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидропиридин-5,4'-пиперидин)-1'-карбонил)-6-метокси-2-ил)бензойной кислоты. Эта кристаллическая соль обычно называется трис-солью Соединения А.

Кристаллическая трис-соль Соединения А, где соотношение 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидропиридин-5,4'-пиперидин)-1'-карбонил)-6-метокси-2-ил)бензойной кислоты и соли равно 1:1.

Кристаллическая трис-соль Соединения А, где кристаллическая соль представляет собой безводную кристаллическую соль.

Безводная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная безводная кристаллическая соль имеет картину ДРЛП, содержащую пики при углах дифракции 9,6, 10,7 и 11,3 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Безводная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная безводная кристаллическая соль имеет рамановский спектр, содержащий сдвиги рамановских пиков при 1511, 1561 и 1615 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{см}^{-1}$.

Безводная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная безводная кристаллическая соль имеет ^{13}C тТЯМР спектр, содержащий химические сдвиги при 22.9, 146.2 и 161.9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

Безводная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная безводная кристаллическая соль имеет аналитический параметр, выбранный из группы, состоящей из рамановского спектра, содержащего сдвиги пиков при 1511 и 1615 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{см}^{-1}$, и ^{13}C тТЯМР спектра, содержащего по меньшей мере один химический сдвиг при 22.9, 146.2 или 161.9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

Безводная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная безводная кристаллическая соль является по существу чистой.

Кристаллическая трис-соль Соединения А, где кристаллическая соль представляет собой тригидратную кристаллическую соль.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет картину ДРЛП, содержащую пики при углах дифракции 8,4, 9,0 и 10,5 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет рамановский спектр, содержащий сдвиги пиков при 1507, 1557 и 1610 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{см}^{-1}$.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет ^{13}C тТЯМР спектр, содержащий химические сдвиги при 19.2, 149.5 и 163.8 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет аналитический параметр, выбранный из группы, состоящей из картины ДРЛП, содержащей пики при углах дифракции 8,4 и 9,0 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, рамановского спектра, содержащего сдвиги пиков при 1557 и 1610 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{см}^{-1}$, и ^{13}C тТЯМР спектра, содержащего по меньшей мере один химический сдвиг при 19.2, 149.5 или 163.8 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет аналитический параметр, выбранный из группы, состоящей из картины ДРЛП, содержащей пики при углах дифракции 8,4 и 9,0 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, и рамановского спектра, содержащего по меньшей мере один сдвиг пика при 1507, 1557 или 1610 $\text{см}^{-1} \pm 2 \text{см}^{-1}$.

Тригидратная кристаллическая трис-соль Соединения А, где указанная тригидратная кристаллическая соль имеет аналитический параметр, выбранный из группы, состоящей из картины ДРЛП, содержащей пики при углах дифракции 8,4 и 9,0 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, и ^{13}C тТЯМР спектра, содержащего по меньшей мере один химический сдвиг при 19.2, 149.5 или 163.8 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

Фармакологические данные

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

Рандомизированное, носитель-контролируемое исследование в 8 параллельных группах проводили на самцах крыс Sprague-Dawley (Charles River (Boston, MA)) для получения уровней ТГ в крови и в печени. Для размещения 96 крыс (примерно 200 г) использовали стандартные лабораторные условия; их размещали по двое и содержали в 12:12-часовом режиме свет-темнота (свет выключали в 8 часов утра). По прибытии крыс рандомизировали по группам сбалансированного кормового рациона питания или Западного рациона питания и по группам доз, и им давали 14-дневный вводный период либо на сбалансированном кормовом рационе питания, либо на Западном рационе питания перед началом исследования. Стандартный сбалансированный корм для лабораторных грызунов, 5053, был из LabDiet (PMI, St Louis, Missouri). Западный рацион, D12079Bi, был из Research Diets (New Brunswick, NJ).

Для этих исследований был приготовлен носитель: 0,5% (масса/объем) метилцеллюлозы (МС, Sigma Aldrich; 274429) в деионизированной воде. Исходные растворы либо с Соединением А (полученным из трис-соли), либо с Соединением D были приготовлены с соответствующим соединением таким образом, чтобы обеспечить такую концентрацию, чтобы 10 мл раствора доставляло желаемое дозировочное количество в мг/кг, где средняя масса использованных крыс составляла примерно 200 г.

Начиная в День 1 исследования, крысам перорально вводили (10 мл/кг) либо контроль-носитель (0,5% МС (масса/объем %) в деионизированной воде), низкую или высокую дозу Соединения А (1 мг/кг или 10 мг/кг QD соответственно), низкую или высокую дозу Соединения D (5 мг/кг или 30 мг/кг BID соответственно), или совместно вводили низкие дозы (Соединение А 1 мг/кг QD и Соединение D 5 мг/кг BID), или совместно вводили высокие дозы (Соединение А 10 мг/кг QD и Соединение D 30 мг/кг BID)

Аналиты плазмы крови после еды: Кровь для определения концентраций поступивших с пищей ТГ в плазме собирали через 2 часа после введения дозы (2 часа в темный цикл) через латеральную хвостовую вену, переносили в пробирки BD Microtainer, покрытые дикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA) (PN365974), и центрифугировали при 4°C. Полученные в результате образцы плазмы затем анализировали на клиническом анализаторе Siemens Chemistry XPT (Malvern, PA) с использованием реагентов для определения триглицеридов_2 Siemens (ref 10335892).

Аналиты плазмы крови натощак: Кровь для определения концентраций ТГ в плазме натощак соби-

рали после 4-часового голодания через 2 часа после введения дозы (2 часа в темный цикл) через латеральную хвостовую вену, переносили в пробирки BD Microtainer, покрытые дикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA) (PN365974), и центрифугировали при $4^\circ C$. Полученные в результате образцы плазмы затем анализировали на клиническом анализаторе Siemens Chemistry XPT (Malven, PA) с использованием реагентов для определения триглицеридов_2 Siemens (ref 10335892).

В последний день исследования (День 28) крысы умерщвляли для сбора тканей после 4-часового голодания через 2 часа после введения дозы: через два часа после введения дозы кровь для анализа анализов плазмы крови собирали через латеральную хвостовую вену, и затем животных умерщвляли удушью действием CO_2 . Кровь переносили в пробирки BD Microtainer, покрытые K_2EDTA (PN365974), центрифугировали при $4^\circ C$, и плазму переносили в 96-луночный микротитрационный планшет и хранили при $-20^\circ C$. Печени быстро извлекали, фиксировали замораживанием в Wollenberg clamp, предварительно охлажденном в жидком N_2 , индивидуально заворачивали в алюминиевую фольгу и после этого хранили при $-80^\circ C$.

Измельчение тканей: Замороженные печени быстро измельчали на алюминиевом блоке, охлажденном в жидком N_2 , обеспечивая, чтобы ткань оставалась замороженной на всем протяжении измельчения. Измельченные ткани переносили и хранили в 7 мл полипропиленовых конических пробирках при $-80^\circ C$ до анализа.

Экстракция для печеночного триглицерида: Приблизительно от 50 до 100 мг измельченной ткани добавляли в 2 мл пробирку Lysing Matrix D (MP Bio), содержащую 800 мкл ледяной смеси 1:1 $CHCl_3$:МЕОН. Образцы немедленно экстрагировали при $4^\circ C$ с использованием Qiagen Tissue Lyser II (Qiagen Cat No. 85300) в течение 4 минут при 30 Гц. Гомогенат затем переносили в стеклянные пробирки 13×100 мм и помещали на лед. Пробирки для лизиса затем промывали 800 мкл смеси 1:1 $CHCl_3$:МЕОН, вортиксовали в течение 30 секунд и добавляли в стеклянные пробирки 13×100 мм. На льду 2,4 мл 100% $CHCl_3$ добавляли во все стеклянные пробирки до доведения соотношения $CHCl_3$:МЕОН до 4:2. Образцы затем помещали в морозильник при $-20^\circ C$ на ночь. На следующий день добавляли 1,75 мл 1М $KCl \cdot H_2O$, доводя соотношение до 4:2:1,75 $CHCl_3$:МЕОН: H_2O . Образцы затем вортиксовали в течение 30 секунд и центрифугировали при 1500 об/мин \times 15 мин при $4^\circ C$. После центрифугирования органическую фазу переносили в свежую экстракционную пробирку 13×100 мм, высушивали при $37^\circ C$ в атмосфере N_2 и ресуспендировали в 750 мкл $CHCl_3$. Аминопропильные картриджи для твердофазной экстракции (SPE) (Waters Cat No. 054560, 6 мл, 500 мг) увлажняли и промывали 5 мл гексана. После промывки 200 мкл экстракта образца в $CHCl_3$ наносили на картридж и удаляли под вакуумом без сушки колонки. Нейтральные липиды затем элюировали 5 мл смеси 2:1 $CHCl_3$:изопропанол/50 мкМ бутилированного гидроксигулула. Образцы затем высушивали при $37^\circ C$ в атмосфере N_2 и ресуспендировали с 1,75 мл смеси 98:2 изооктан:изопропанол. Образцы фильтровали через 0,2 мкМ шприц-фильтр, после чего впрыскивали на ВЭЖХ колонку с цианопропильной фазой (размер частиц 3,5 мкм, $4,6 \times 150$ мм колонка Agilent Zorbax Eclipse XBD-CN). Выполняемый метод был следующий: впрыскивание 4 мкл с временем выполнения 27 минут с использованием растворителя А (1000:1:2 изооктан:изопропанол:уксусная кислота) и растворителя В (50:50 изопропанол:метил-трет-бутиловый эфир). С минуты 0 до минуты 3 выдерживали состав растворителя 100% растворителя А. С минуты 3 до минуты 8 состав растворителя менялся со 100% растворителя А до 95% растворителя А и 5% растворителя В. С минуты 8 до минуты 18 состав растворителя менялся до соотношения 50:50. С минуты 18 до минуты 19 состав растворителя менялся назад до 100% растворителя А и выдерживали при этом составе с минуты 19 до минуты 27.

Фракции ядер и мембран получали путем ультрацентрифугирования с использованием стандартных методов из порции измельченных образцов печени, которые были собраны в пул по группе лечения. Образцы из ядерного экстракта и мембранных фракций анализировали вестерн-блоттингом в отношении SREBP1. Вестерн-блоты для кальнексина использовали в качестве маркера для мембранной фракции, актина в качестве маркера для общей загрузки образца и гистона 2В в качестве маркера для ядерной фракции. Ядерные уровни SREBP1 количественно определяли с использованием относительных единиц и нормировали к гистону 2В для контроля потери образца во время ядерного фракционирования и загрузки геля.

Другую порцию измельченной печени обрабатывали и анализировали в отношении липогенной экспрессии гена. Крысиные зонды Rat taqman (линейные разрушаемые зонды) против ACC1, FASN, SCD1, PCSK9 и SREBP-1c все оценивали с использованием Actb в качестве гена "домашнего хозяйства" по кПЦР.

Введение (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (Соединение D) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислотой (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемой солью привело к значительному снижению уровней TG в плазме крови (Фиг. 10, 11) и печени (Фиг. 18) по сравнению с уровнями TG в плазме и печени при введении Соединения А в качестве монотерапии.

Кормление Западным рационом привело к 2,2-кратному увеличению уровня TG в плазме крови в

состоянии после еды относительно крыс, получавших сбалансированный (Фиг. 10). Пероральное введение либо низкой дозы (1 мг/кг QD), либо высокой дозы (10 мг/кг QD) только Соединения А (монотерапия) привело соответственно к 1,7-кратному и 1,3-кратному увеличению TG в плазме крови в состоянии после еды относительно крыс, получавших Западный рацион питания. И наоборот, пероральное введение либо низкой дозы (5 мг/кг BID), либо высокой дозы (30 мг/кг BID) только Соединения D (монотерапия) снизило TG в плазме крови в состоянии после еды соответственно на 55% и 63% относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которым вводили носитель. Совместное введение Соединения А и Соединения D привело к полной блокаде опосредованных Соединением А увеличений TG в плазме крови в состоянии после еды. Пероральное совместное введение Соединения А и Соединения D, либо обоих в низкой дозе, либо обоих в высокой дозе, снизило уровни TG в плазме крови в состоянии после еды на 37% и 64% относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которым вводили носитель.

Кормление Западным рационом привело к 1,6-кратному увеличению TG в плазме крови натошак относительно крыс, получавших сбалансированный корм (Фиг. 11). Пероральное введение низкой и высокой дозы Соединения А в качестве монотерапии привело к 2,4-кратному и 1,7-кратному увеличению соответственно TG в плазме натошак относительно получавших Западный рацион питания крыс, которым вводили носитель. И наоборот, пероральное введение низкой и высокой доз Соединения D в качестве монотерапии снизило TG в плазме натошак соответственно на 20% и 35% относительно получавших Западный рацион питания крыс, которым вводили носитель. Пероральное совместное введение Соединения А и Соединения D, каждого как в низкой дозе, так и в высокой дозе, полностью снизило опосредованное Соединением А увеличение TG в плазме крови натошак, наблюдаемое при введении только Соединения А. Уровни TG в плазме крови натошак как для группы низкой дозы (109 мг/дл), так и для группы высокой дозы (81 мг/дл) совместно введенных Соединения А и Соединения D были сходными с уровнями у получавших Западный рацион питания крыс, которым вводили носитель (96 мг/дл).

Ядерную локализацию SREBP-1 сравнивали в образцах от крыс на Западном рационе питания, которым вводили носитель, высокую дозу Соединения А в качестве монотерапии, высокую дозу Соединения D в качестве монотерапии или совместно вводили высокую дозу Соединения А и высокую дозу Соединения D (Фиг. 12). Относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которых лечили носителем, введение Соединения А вызывало увеличение ядерной локализации SREBP-1, показателя увеличения активации SREBP-1. Напротив, введение Соединения D снижало ядерную локализацию SREBP-1 и активацию SREBP-1. Совместное введение Соединения А и Соединения D блокировало опосредованное Соединением А увеличение ядерной локализации SREBP-1, продуцируя 50%-ное снижение по сравнению с монотерапией только Соединением А.

Относительно крыс, получавших сбалансированный корм, которых лечили носителем, животные, получавшие Западный рацион питания и которым вводили носитель, имели тенденцию к снижению экспрессии липогенных генов: ACC1 (Фиг. 13), FASN (Фиг. 14), SCD1 (Фиг. 15) и SREBP1 (Фиг. 16), но не PCSK9 (Фиг. 17), которая была ниже у крыс на Западном рационе питания. Введение Соединения А имело тенденцию к дополнительному увеличению относительно натошак животных, получавших Западный рацион питания и которым вводили носитель, экспрессии ACC1, FASN (только Соединение А в высокой дозе), SCD, но не PCSK9 и SREBP1. Напротив, введение Соединения D снижало экспрессию всех липогенных генов. Совместное введение Соединения А и Соединения D привело к уровням экспрессии, сравнимым или ниже уровней, наблюдаемых у крыс на Западном рационе питания, которым вводили носитель.

Относительно крыс, получавших сбалансированный корм, крысы на Западном рационе питания, которым вводили носитель, продемонстрировали примерно 2,7-кратное увеличение накопления триглицеридов в печени (Фиг. 18). Пероральное введение низкой дозы и высокой дозы Соединения А вызывало соответственно 36%-ное и 53%-ное снижение стеатоза относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которым вводили носитель. Аналогично, пероральное введение низкой дозы и высокой дозы Соединения D снижало стеатоз соответственно на 25% и 30% относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которым вводили носитель. Пероральное совместное введение либо низкой, либо высокой дозы и Соединения А, и Соединения D снижало стеатоз соответственно на 50% и 73% относительно крыс, получавших Западный рацион питания, которым вводили носитель. Пероральное введение либо низкой дозы, либо высокой дозы комбинации Соединения А и Соединения D приводило к большему снижению стеатоза, чем при введении либо Соединения А, либо Соединения D в качестве монотерапии при одинаковых уровнях доз.

Рандомизированное, носитель-контролируемое исследование в 5 параллельных группах проводили на самцах крыс Wistar-Han (Charles River (Boston, MA)), которые получали кормовой рацион с дефицитом холина и высоким содержанием жира (CDAHFD) (Research diets; A16092003), для идентификации различий в улучшении маркеров печеночного воспаления и фиброза при введении либо только Соединения А, либо только Соединения D в качестве монотерапии или в комбинации. Для размещения 60 крыс (примерно 200 г) использовали стандартные лабораторные условия; их размещали по двое и содержали в 12:12-часовом режиме свет-темнота (свет выключали в 8 часов утра). Крыс кормили рационом с дефицитом холина и с высоким содержанием жира (CDAHFD), начиная за 6 недель до начала исследования. Крысам, рандомизированным по 4 группам доз (n=12 на группу), дважды с суток вводили носитель, Со-

единение А (5 мг/кг) в качестве монотерапии, Соединение D (30 мг/кг) в качестве монотерапии или совместно вводили Соединение А (5 мг/кг) и Соединение D (30 мг/кг) в течение периода времени 6 недель. Животных (n=12), которые оставались на сбалансированном кормовом рационе на всем протяжении исследования и которым вводили дважды в сутки носитель, использовали в качестве контрольной группы. Образцы крови собирали перед началом введения соединений и через 3 и 6 недель после введения соединений для оценки циркулирующих в крови маркеров. Измерения методом поперечноволновой электрографии (Aixplorer Ultimate imager, Supersoinc imagine) делали в Неделю -3, Неделю 0 (перед 1^й дозой), Неделю 3 и Неделю 6 для оценки прогрессирования воспаления и фиброза со временем. Гистологию оценивали после 6-недельного введения лекарственных средств, которое соответствовало 12 неделям на рационе CDAHFD. Результаты приведены в виде среднего значения для животных по каждой группе введения дозы.

После 12 недель на рационе CDAHFD животных умерщвляли удушающим действием CO₂. Собирали правые латеральные, средние и левые латеральные доли печени. Делали срезы из левой латеральной, правой средней и правой латеральной долей и фиксировали их в формалине и заключали в парафиновые блоки для каждого животного. По одному срезу левой латеральной доли на животное криоконсервировали в соединении с оптимальной для резки температурой (ОСТ). Остаток печени от каждого животного замораживали и быстро измельчали на алюминиевом блоке, охлажденном в жидком N₂, обеспечивая, чтобы ткань оставалась замороженной на всем протяжении измельчения. Измельченную ткань переносили и хранили при -80°C до анализа. Порцию измельченного образца печени от каждого животного обрабатывали и анализировали в отношении маркеров экспрессии гена фиброгенеза. Rat taqman зонды против αSMA и COL1A1 все оценивали с использованием Actb в качестве гена "домашнего хозяйства" по кПЦР.

Следующие конечные показатели оценивали путем качественной гистологической оценки сертифицированным ветеринарным патологоанатомом и количественной гистоморфометрией: активация печеночных звездчатых клеток и дифференциация в миофибробласты посредством αSMA иммуногистохимии (ИНС); коллаген в качестве коррелята фиброза посредством окрашивания красителем Picosirius Red. Изображения анализировали с использованием программного обеспечения Visiopharm. Приложения Visiopharm с пороговыми параметрами применяли единообразно для идентификации тканевых срезов и для количественного определения мишеней на каждой ИНС (DAB (3,3'-диаминобензидин) положительная) или на гистохимически окрашенных слайдах в виде процента площади: интересующая площадь пятна/общий тканевый ROI (область интереса) - пустая область) × 100%. Непараметрическую статистику использовали для анализа данных этого исследования. Значения для группы приведены в виде среднего значения +/- стандартная погрешность среднего.

Относительно контрольных животных, которые получали сбалансированный кормовой рацион и которым вводили носитель, животные, которые получали CDAHFD и которым вводили носитель, продемонстрировали во время исследования заметное увеличение жесткости печени (оценивали с использованием поперечноволновой эластографии (SWE), измеряли в килопаскалях (кПа)), показателя прогрессирующего воспаления и фиброза печени (Фиг. 19). Введение Соединения А или Соединения D, каждого, в качестве монотерапии снижало жесткость печени, что свидетельствует о снижении воспаления и/или фиброза печени. Совместное введение Соединения А и Соединения D приводило к большему снижению жесткости печени, чем введение каждого агента в качестве монотерапии (Фиг. 19).

Относительно контрольных животных, которые получали сбалансированный кормовой рацион и которым вводили носитель, животные, которые получали CDAHFD и которым вводили носитель, продемонстрировали заметное увеличение окрашивания альфа-актина гладкомышечных клеток печени (αSMA), показателя активации миофибробластов и фиброгенеза (Фиг. 20). Введение Соединения А или Соединения D, каждого, в качестве монотерапии снижало αSMA окрашивание соответственно на 41% и 23%, что свидетельствует о снижении активации фибробластов и фиброгенеза печени. Совместное введение Соединения А и Соединения D дало большее снижение αSMA-окрашивания, чем при введении каждого агента в качестве монотерапии, снижающей окрашивание на 72% (Фиг. 20).

Относительно контрольных животных, которые получали сбалансированный кормовой рацион и которым вводили носитель, животные, которые получали CDAHFD и которым вводили носитель, продемонстрировали заметное увеличение окрашивания красителем Picosirius red (PSR), показателя отложения коллагена и фиброза (Фиг. 21). Введение Соединения А или Соединения D, каждого, в качестве монотерапии снижало PSR окрашивание соответственно на 26% и 20%, что свидетельствует о снижении отложения коллагена и фиброза. Совместное введение Соединения А и Соединения D дало большее снижение PSR окрашивания, чем введение каждого агента в качестве монотерапии, снижающей окрашивание на 56% (Фиг. 21).

Относительно контрольных животных, которые получали сбалансированный кормовой рацион и которым вводили носитель, животные, которые получали CDAHFD и которым вводили носитель, продемонстрировали заметное увеличение окрашивания ионизированный кальций-связывающей адаптерной молекулой 1 (Iba1), показателя активации печеночных макрофагов (Фиг. 24). Введение Соединения А в качестве монотерапии снижало Iba1 окрашивание на 15%, что свидетельствует о снижении воспалитель-

ного тонуса печени. Хотя введение D в качестве монотерапии не изменяло Iba1-окрашивание, совместное введение A и D дало большее снижение Iba1 окрашивания, чем Соединение A, введенное в качестве монотерапии, снижающей окрашивание на 33% (Фиг. 24).

Относительно контрольных животных, которые получали сбалансированный кормовой рацион и которым вводили носитель, животные, которые получали CDAHFD и которым вводили носитель, продемонстрировали заметное увеличение экспрессии генов альфа-актина гладкомышечных клеток печени (α SMA) (Фиг. 22) и коллагена A1A (COL1A1) (Фиг. 23), показателя активации миофибробластов и фиброгенеза. Введение Соединения A или Соединения D, каждого, в качестве монотерапии снижало экспрессию генов печеночного α SMA и COL1A1, что свидетельствует о снижении активации печеночных фибробластов и фиброгенеза. Совместное введение Соединения A и Соединения D дало большее снижение экспрессии генов печеночного α SMA (Фиг. 22) и COL1A1 (Фиг. 23), чем каждый агент в качестве монотерапии.

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью, каждый(ая) из которых присутствует в терапевтически эффективном количестве, в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Композиция по п.1 или 2, дополнительно содержащая, по меньшей мере, один дополнительный фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовоспалительного агента, противодиабетического агента и холестерин/липид-модулирующего агента.

4. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли и 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п.4 или 5, где заболевание или состояние представляет собой жировую болезнь печени.

7. Способ по п.4 или 5, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени.

8. Способ по п.4 или 5, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит.

9. Способ по п.4 или 5, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с фиброзом печени.

10. Способ по п.4 или 5, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом.

11. Способ по п.10, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом и с печеночноклеточной карциномой.

12. Способ по п.10, где заболевание или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит с циррозом и с заболеванием, связанным с метаболизмом.

13. Способ по п.4 или 5, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного другого фармацевтического агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), ингибитора диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT-1), ингибиторов моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-10, активатора АМРК (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа), сульфонилмочевины, меглитинида, ингибитора α -амилазы, ингибитора α -глюкозидгидролазы, ингибитора α -глюкозидазы, агониста PPAR γ (активируемый пролифератором пероксисом рецептор гамма), агониста PPAR α/γ , бигуанида, модулятора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), лираглутида, албиглутида, эксенатида, албиглутида, ликсисенатида, дулаглутида, семаглутида, ингибитора протеинтирозинфосфатазы-1В (PTP-1В), активатора SIRT-1 (сиртуин 1), ингибитора дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), секретагога инсулина, ингибитора окисления жирных кислот, антагониста А2, ингибитора с-jun аминоконцевой киназы (JNK), активаторов глюкокиназы (GKa), инсулина, миметика инсулина, ингибитора гликогенфосфорилазы, агониста рецептора VPAC2, ингибиторов SGLT2 (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа), модулятора глюкагоновых рецепторов, модуляторов GPR119 (сопряженный с G-белком рецептор 119), производных или аналогов FGF21 (фактор роста фибробластов 21), модуляторов рецептора TGR5, модуляторов рецептора GPBAR1 (сопряженный с G-белком рецептор желчных кислот 1), агонистов GPR40 (сопряженный с G-белком рецептор 40), модуляторов GPR120 (сопряженный с G-белком рецептор 120), высокоаффинных активаторов рецептора никотиновой кислоты (HM74A), ингибиторов SGLT1 (натрий-глюкозный котранспортер 1 типа), ингибиторов или модуляторов фермента карнитин-пальмитоилтрансфераза, ингибиторов фруктоза-1,6-дифосфатазы, ингибиторов альдозаредуктазы, ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов TORC2, ингибиторов CCR2 (СС-хемокиновый рецептор 2) и/или CCR5 (СС-хемокиновый рецептор 5), ингибиторов изоформ РКС (протеинкиназа С) (например, РКС α , РКС β , РКС γ), ингибиторов синтетазы жирных кислот, ингибиторов серинпальмитоилтрансферазы, модуляторов GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, ретинолсвязывающего белка 4, глюкокортикоидного рецептора, рецепторов соматостатина, ингибиторов или модуляторов PDHK2 (киназа 2 пируватдегидрогеназы) или PDHK4 (киназа 4 пируватдегидрогеназы), ингибиторов MAP4K4, модуляторов семейства IL1 (интерлейкин 1), включая IL1бета, ингибиторов HMG-СоА-редуктазы, ингибиторов скваленсинтетазы, фибратов, секвестрантов желчных кислот, ингибиторов АСАТ, ингибиторов МТР (микросомальный белок-переносчик триглицеридов), ингибиторов липоксигеназы, ингибиторов всасывания холестерина, модуляторов PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), ингибиторов белков-переносчиков холестероловых эфиров и модуляторов RXRальфа (ретиноидный рецептор X альфа).

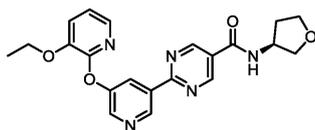
14. Способ снижения, по меньшей мере, на один балл в балльных системах оценки тяжести неалкогольной жировой болезни печени или неалкогольного стеатогепатита, снижения уровня сывороточных маркеров активности неалкогольного стеатогепатита, снижения активности заболевания при неалкогольном стеатогепатите или снижения медицинских последствий неалкогольного стеатогепатита у людей, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком снижении, терапевтически эффективного количества (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ лечения жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом или неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой у людей, включающий стадию введения человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества первого и второго агента, где:

1) первый агент содержит (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль; и

2) второй агент содержит 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по любому из пп.4, 5, 14 или 15, где (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид представляет собой кристаллическое твердое вещество структуры:

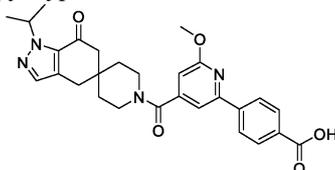


или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по п.16, где кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ и $15,4 \pm 0,2$.

18. Способ по п.16, где кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 0,2$.

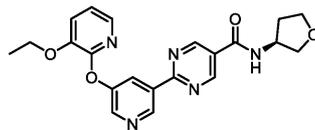
19. Способ по любому из пп.4, 5, 14 или 15, где 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойная кислота представляет собой кристаллическое твердое вещество структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по п.19, где кристаллическое твердое вещество представляет собой 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диольную соль 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты.

21. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где (S)-2-(5-((3-этоксипиримидин-2-ил)окси)пиримидин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид представляет собой кристаллическое твердое вещество структуры:

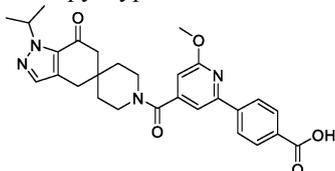


или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $5,3 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$ и $15,4 \pm 0,2$.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, где кристаллическое твердое вещество имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую значения 2-тета ($\text{CuK}\alpha$ излучение, длина волны 1,54056 Å) $6,5 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$ и $13,6 \pm 0,2$.

24. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойная кислота представляет собой кристаллическое твердое вещество структуры:



или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, где кристаллическое твердое вещество представляет собой 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диольную соль 4-(4-(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидроспиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбонил)-6-метоксипиримидин-2-ил)бензойной кислоты.

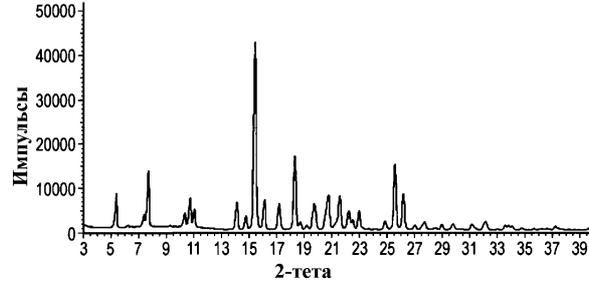
26. Фармацевтическая композиция по п.2, где дополнительный фармацевтический агент выбран из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиримидин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты; или их фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по любому из пп.14, 15, в котором используют, по меньшей мере, один другой фармацевтический агент, выбранный из группы, состоящей из [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусной кислоты; 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-

фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновой кислоты; или 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил} пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H-бензимидазол-6-карбоновой кислоты; или их фармацевтически приемлемой соли.

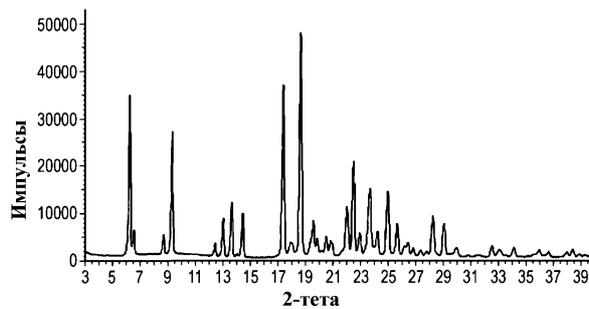
28. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита с фиброзом печени, неалкогольного стеатогепатита с циррозом и неалкогольного стеатогепатита с циррозом и с печеночноклеточной карциномой или с заболеванием, связанным с метаболизмом, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, композиции по п.2.

Картина ДРЛП Формы 1 кристаллического вещества для Примера 1

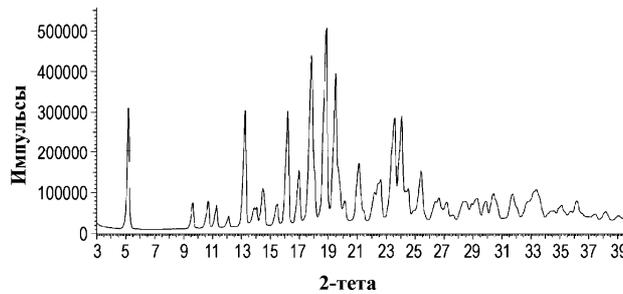


Фиг. 1

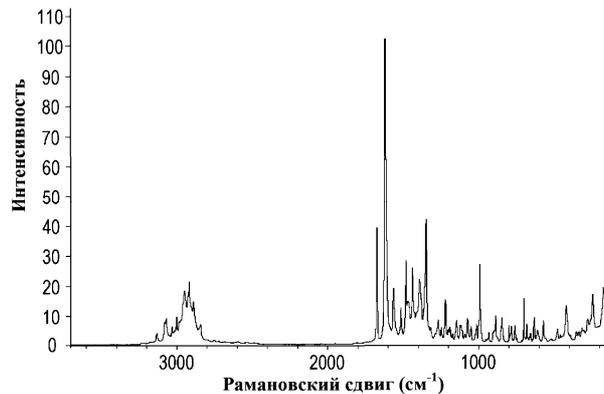
Картина ДРЛП Формы 2 кристаллического вещества для Примера 1



Фиг. 2

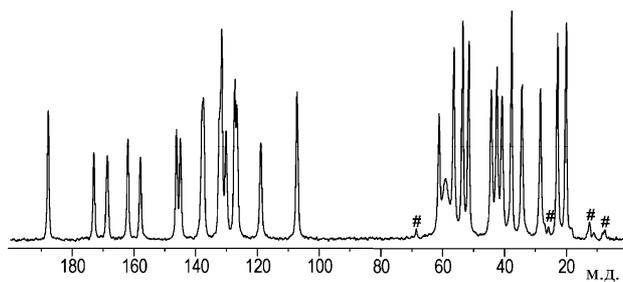


Фиг. 3

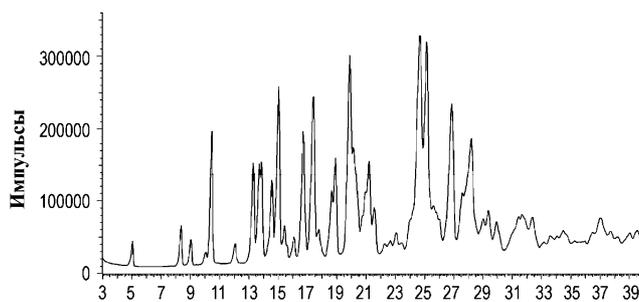


Фиг. 4

045908

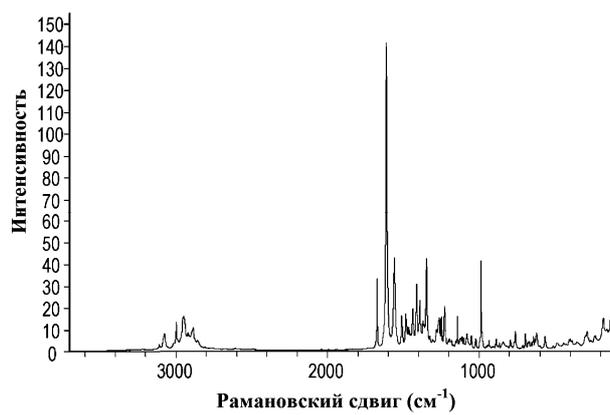


Фиг. 5

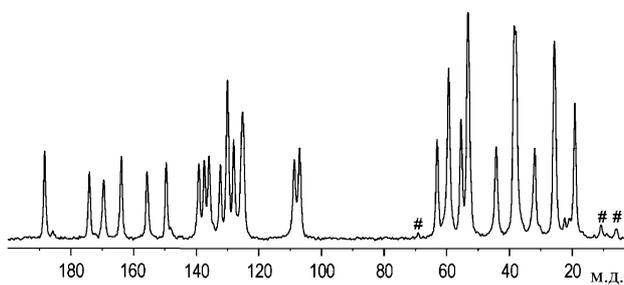


2-гега

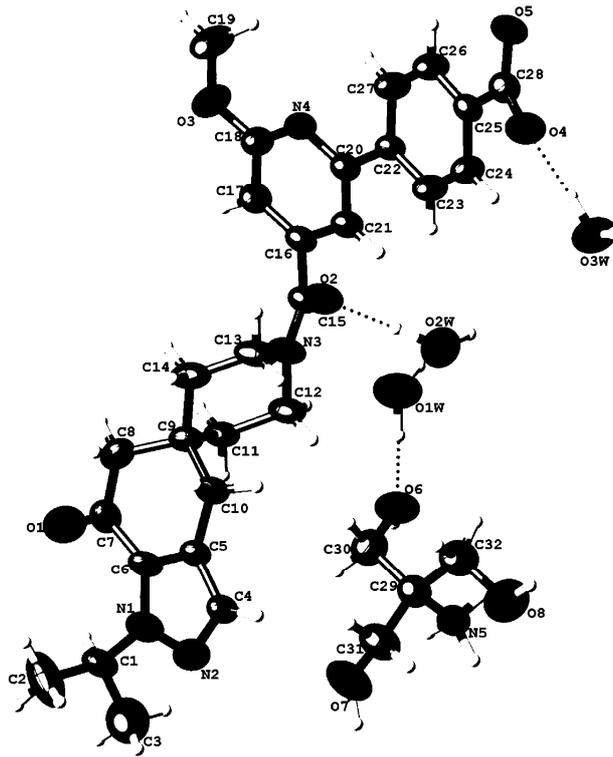
Фиг. 6



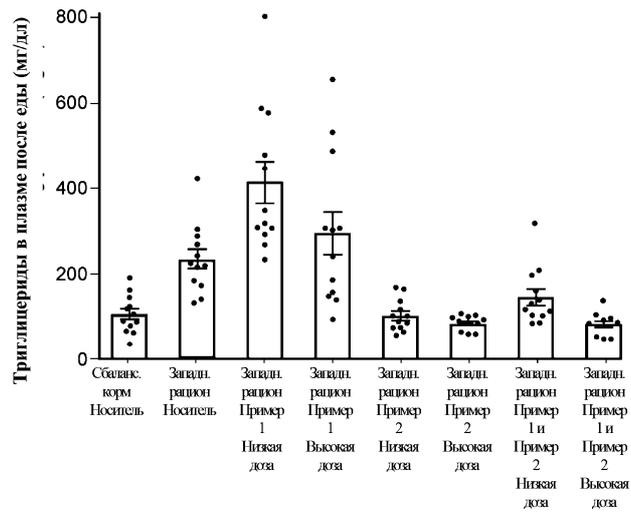
Фиг. 7



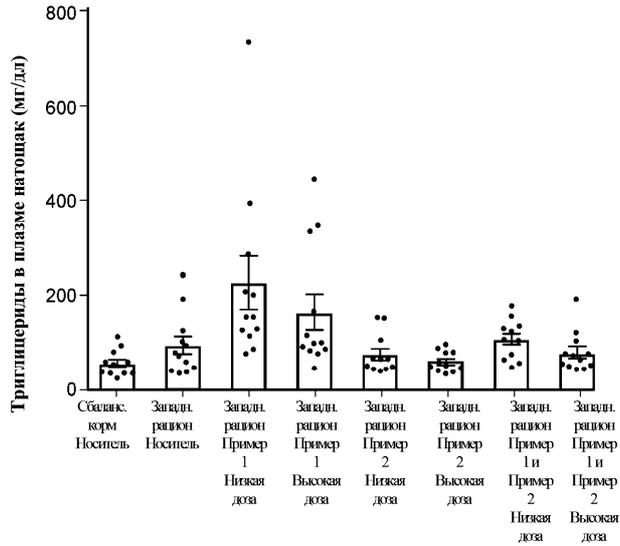
Фиг. 8



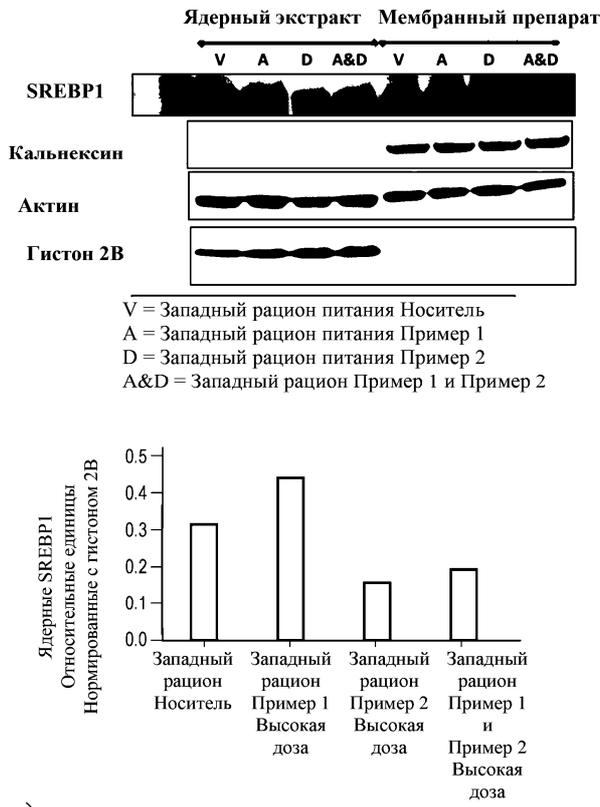
Фиг. 9



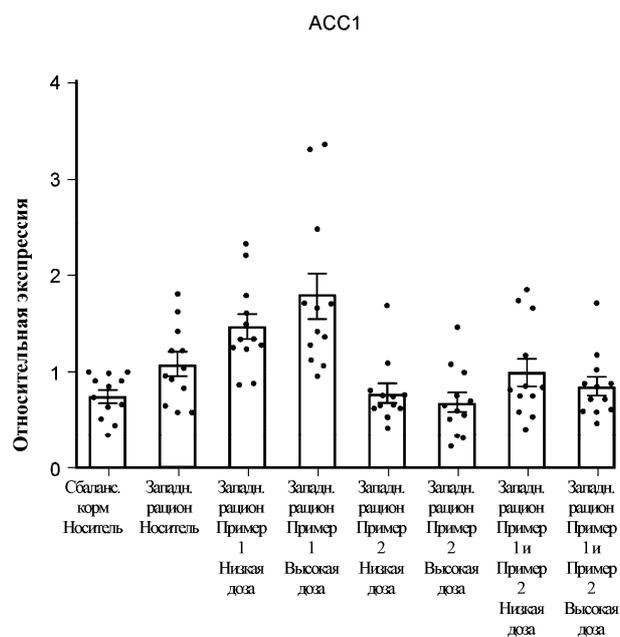
Фиг. 10



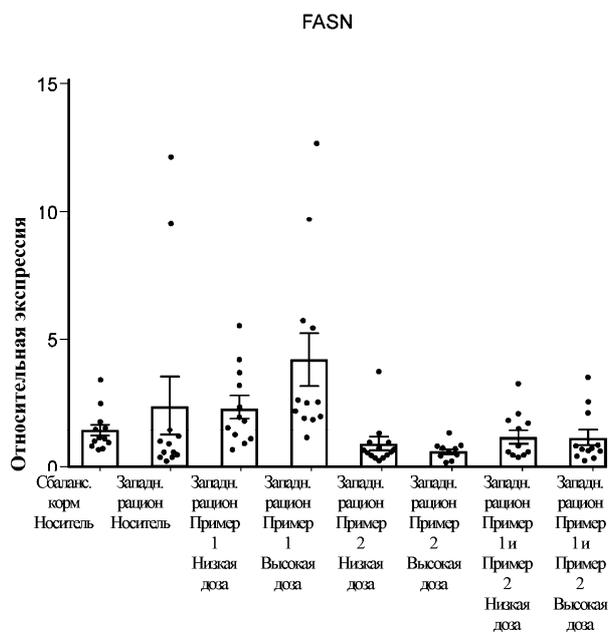
Фиг. 11



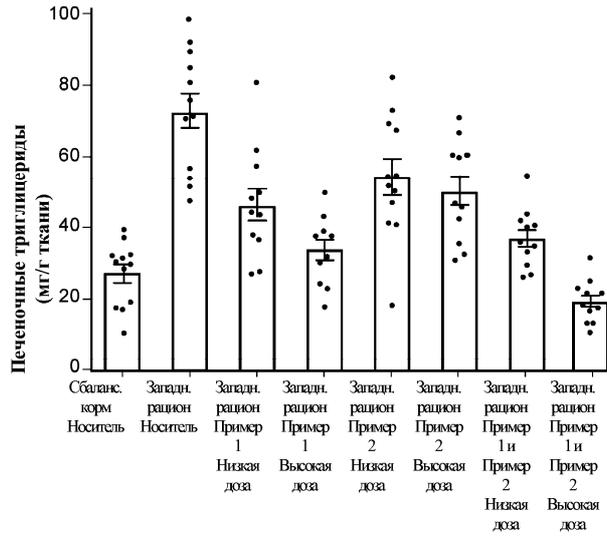
Фиг. 12



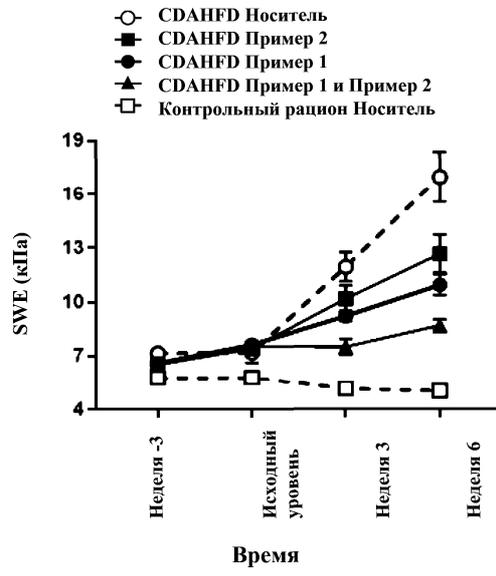
Фиг. 13



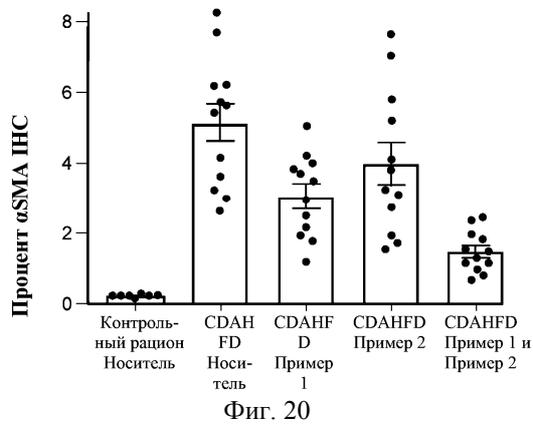
Фиг. 14



Фиг. 18

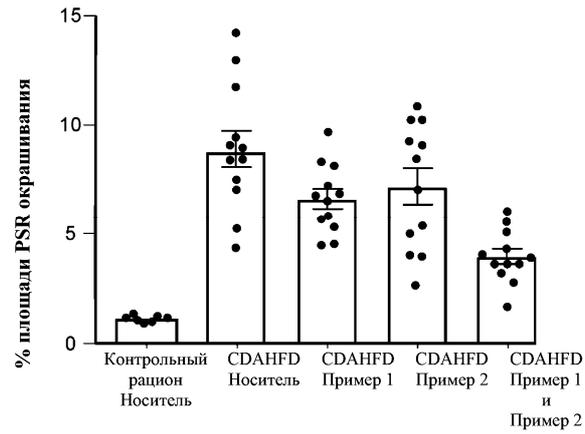


Фиг. 19



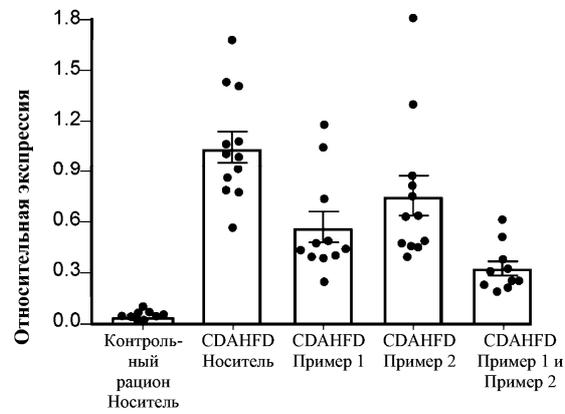
Фиг. 20

045908



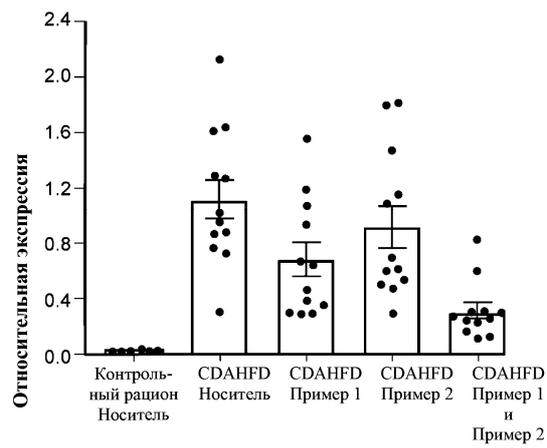
Фиг. 21

α SMA

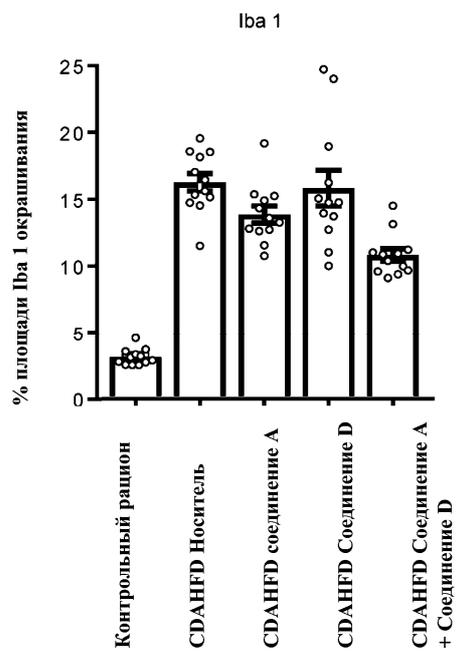


Фиг. 22

COL1A1



Фиг. 23



Фиг. 24

