

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392835 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.06

(22) Дата подачи заявки
2022.04.08

(51) Int. Cl. C07D 213/30 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ DNODH

(31) 21167690.3; 21181134.4

(32) 2021.04.09; 2021.06.23

(33) EP

(86) PCT/EP2022/059527

(87) WO 2022/214691 2022.10.13

(71) Заявитель:
ИММУНИК АГ (DE)

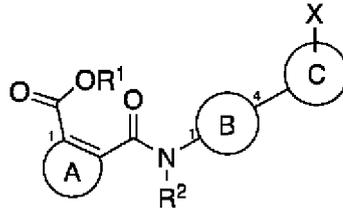
(72) Изобретатель:

Геге Кристиан, Кольхоф Хелла,
Мюлер Андреас, Фитт Даниэль (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым дейтерированным соединениям формулы (I) и их применению в качестве лекарственных средств.



202392835 A1

202392835 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579549EA/032

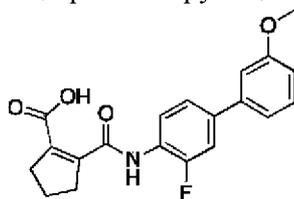
ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ ИНГИБИТОРЫ DHODH

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым дейтерированным ингибиторам дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), содержащим их фармацевтическим препаратам, способу их получения и их применению в качестве лекарственного средства, по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством дополнительных средств, для лечения разных заболеваний, при которых желательно ингибирование DHODH.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Кальциевая соль видофлудимуса (IMU-838) является селективным и активным пероральным иммуномодулятором второго поколения дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), разработанным для лечения некоторых хронических воспалительных заболеваний, включая рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (rMS):



видофлудимус

Механизмом действия кальциевой соли видофлудимуса, малой молекулы - селективного иммуномодулятора, является ингибирование внутриклеточного метаболизма активированных иммунных Т- и В-клеток путем блокирования фермента DHODH. Ингибирование фермента DHODH приводит к метаболическому стрессу метаболически активированных лимфоцитов, приводящему к уменьшению количества провоспалительных цитокинов и затем к апоптозу активированных иммунных клеток. Блокирование активности фермента DHODH оказывает селективное влияние на метаболически активированные иммунные клетки, на злокачественные клетки и на инфицированные вирусом клетки. Таким образом, ингибирование DHODH не приводит к общим антипролиферативным воздействиям на другие клетки. IMU-838 в качестве ингибитора второго поколения DHODH разработан для отделения желательных иммуномодулирующих воздействия от профиля нежелательных побочных эффектов, обусловленного нецелевыми эффектами, такими как нейтропения, алоpecia и диарея. Дополнительным преимуществом ингибиторов DHODH, таких как IMU-838, является их прямое противовирусное воздействие. Во время длительного лечения иммуносупрессорными лекарственными средствами наблюдали реактивацию латентных вирусов. Это может привести к тяжелым инфекциям, таким как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая может привести к летальному исходу.

PP-001 является другим ингибитором DHODH того же структурного класса для

лечения заболеваний сетчатки, таких как увеит, диабетический отек желтого пятна и окклюзия вены сетчатки, который в настоящее время проходит клинические исследования. С помощью моделей на животных уже показана высокая эффективность лечения сухого кератита и вирусного конъюнктивита.

Необходима разработка новых ингибиторы DHODH. В частности, необходима разработка ингибиторов DHODH с улучшенными фармакокинетическими характеристиками. Ковалентная связь C-H слабее в основном такой же связи C-D вследствие кинетического изотопного эффекта. Разрыв связей C-H является общей особенностью метаболизма лекарственного средства и разрыв аналогичной связи C-D может быть более трудным и поэтому снижается скорость метаболизма. Замена H на D в малых молекулах может привести к значительному снижению метаболизма, что приводит к благоприятным изменениям биологических воздействий лекарственных средств. Замена также может приводить к снижению токсичности вследствие уменьшения образования токсичного метаболита (J. Med. Chem. 2019;62:5276). Дейтерированные аналоги способствуют благоприятному механизму воздействия, однако ожидается, что они медленнее подвергаются метаболизму и приводят к меньшим различиям между пациентами по сравнению с недейтерированной согласованной парой. Обычно полагают, что измененный фармакокинетический профиль может обеспечить потенциально улучшенную эффективность, менее частое введение, улучшенную переносимость, меньшее различие метаболизма лекарственного средства между пациентами и уменьшение лекарственных взаимодействий.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

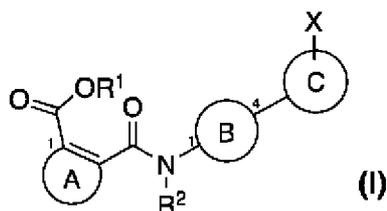
Недейтерированные соединения формулы (I) описаны в WO2004/056746, WO2004/056747, WO2004/056797, WO2010/052027, WO2010/128050, WO2012/001148, WO2012/001151, WO2015/169944, WO2015/154820, WO2019/170848, WO2019/101888, WO2019/175396, а также в Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004;14:55, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005;15:4854, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:267 и J. Med. Chem. 2006;49:1239. Дейтерированные соединения формулы (I) ранее не были описаны.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 представлен типичный результат эксперимента, в котором соединение примера 9 объединяют с нуклеозидным аналогом EIDD-1931 (CAS: 3258-02-4). Эти данные демонстрируют синергетическое противовирусное воздействие на SARS-CoV-2 при разных дозах.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их энантиомеру, диастереомеру, пролекарству, сольвату, или фармацевтически приемлемой соли, где

цикл А, цикл В, цикл С, Х, R¹ и R² определены, как в п. 1 формулы изобретения, при условии, что по меньшей мере один водород в А, В, С, R² и/или Х заменен на дейтерий, и при условии, что степень включения дейтерия в каждый заместитель, обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают сходной или большей ингибирующей активностью по отношению к DHODH по сравнению с известными ингибиторами DHODH. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают благоприятными стабильностью или фармакокинетическим профилем при использовании в качестве лекарственного средства вследствие замены водорода на дейтерий.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Настоящее изобретение также относится к соединения формулы (I) для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, опосредуемых с помощью DHODH.

Соответственно, настоящее изобретение относится к профилактике и/или лечению заболевания, нарушения, терапевтического показания или патологического состояния, которое выбрано из группы, состоящей из следующих: ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия. Более предпочтительно, если заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение 2-((3-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота, также известное, как видофлудимус, является перорально вводимым ингибитором DHODH. Кальциевая соль видофлудимуса известна, как IMU-838. IMU-838 в настоящее время проходит фазу 2 клинического исследования лечения гГМС, язвенного колита, первичного склерозирующего холангита и COVID-19.

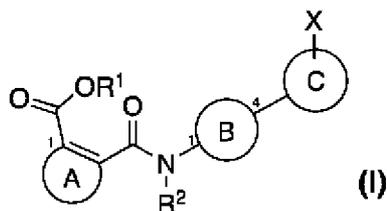
Соединение 3-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиофен-2-карбоновая кислота, также известное, как PP-001 является местно вводимым ингибитором DHODH. PP-001 в настоящее время проходит клинические

исследования лечения кератоконъюнктивита и неинфекционного увеита.

Видофлудимус, IMU-838 и PP-001, по данным нескольких клинических исследований обычно легко переносился. Несмотря на потенциальную благоприятную активность видофлудимуса, IMU-838 и PP-001, постоянно сохраняется необходимость в новых соединениях для лечения указанных выше заболеваний и патологических состояний, при которых наблюдаются улучшенные метаболизм лекарственного средства и фармакокинетические (DMPK) характеристики. Улучшенные DMPK характеристики могут привести к позитивным изменениям профиля безопасности, эффективности и переносимости соединений.

Ниже подробно описаны некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, примеры которых иллюстрированы прилагаемыми структурами и формулами. Хотя настоящее изобретение описано вместе с нумерованными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими вариантами осуществления. Напротив, настоящее изобретение включает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут входить в объем настоящего изобретения, определяющийся формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и материалами, описанными в настоящем изобретении, а включают любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении, которые можно использовать при практическом осуществлении настоящего изобретения. В случае, если одна или большее количество включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от настоящей заявки или противоречат ей, включая, но не ограничиваясь только ими, определенные термины, использование термина, описанные методики и т. п., определяющим является настоящее описание.

Желательные характеристики ингибитора DHODH могут обеспечить соединения, которые обладают структурой, описываемой формулой (I):



или их энантиомер, диастереомер, пролекарство, сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, состоящей из следующих: 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно

замещенных дейтерием;

В выбран из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- - 10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- - 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -NO₂, оксогруппу, C₁₋₄-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR²⁷, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷ S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-O-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-O-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷R²⁸,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил, и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации относительно цикла С, кольцо В или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

С выбран из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- - 10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- - 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -NO₂, оксогруппу, C₁₋₄-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR³¹, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹, C₀₋₆-алкилен-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yR³¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹ S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³², C₀₋₆-

алкилен-CO₂R³¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR³¹, C₀₋₆-алкилен-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹-COR³¹, C₀₋₆-алкилен-NR³¹-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-O-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹-CO₂R³¹, C₀₋₆-алкилен-NR³¹R³²,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил,

кольцо C или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, -CN, -NO₂, C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, O-галоген-C₁₋₆-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁴¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-COR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-CO₂R⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹R⁴², где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил,

X или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и D;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: H и C₁₋₆-алкил,

где алкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R^2 или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R^{27} и R^{28} , R^{31} и R^{32} , R^{41} и R^{42} соответственно вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный цикл, содержащий атомов углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N; и

где этот цикл является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{29} , R^{33} , R^{43} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, -CN, -NO₂, C_{1-6} -алкил, -CO-O- C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R^{29} и/или R^{33} и/или R^{43} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо равны от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел m и n для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна 1 или 2;

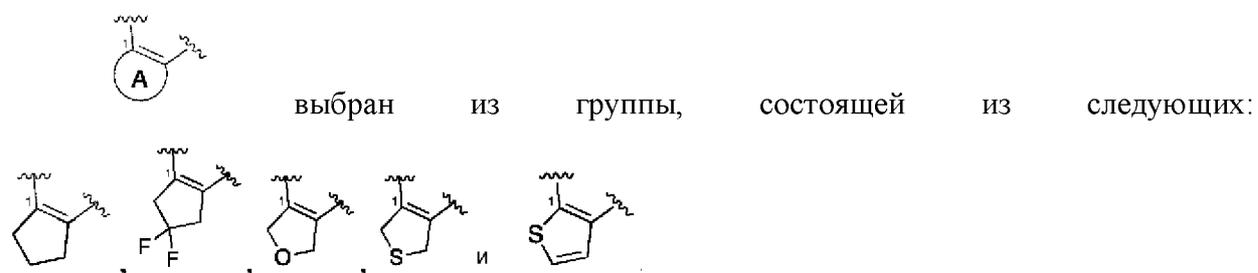
при условии, что по меньшей мере один водород в A , B , C , R^2 , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{41} , R^{42} , R^{43} и/или X заменен на дейтерий;

при условии, что степень включения дейтерия в каждый заместитель, обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%.

В более предпочтительном варианте осуществления соединение описывается формулой (I), его сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

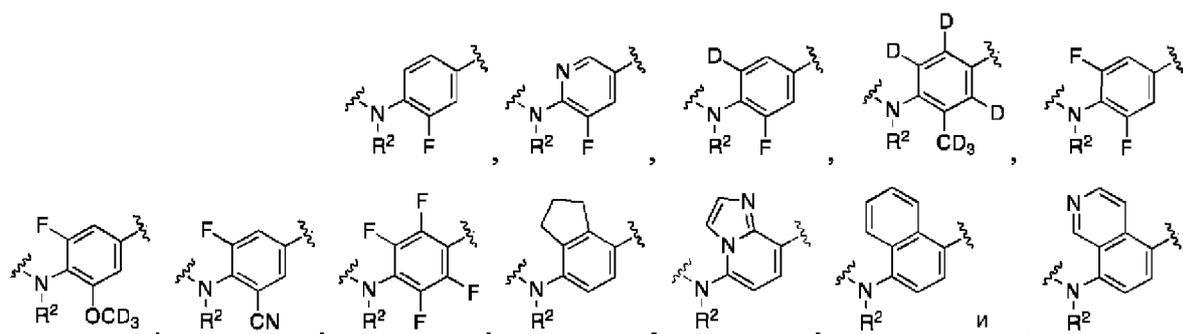
R^1 означает H и R^2 означает H.

В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где



В аналогичном предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где

$-NR^2B$ выбран из группы, состоящей из следующих:



В аналогичном предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где

C означает фенил, пиридил или тиазолил,

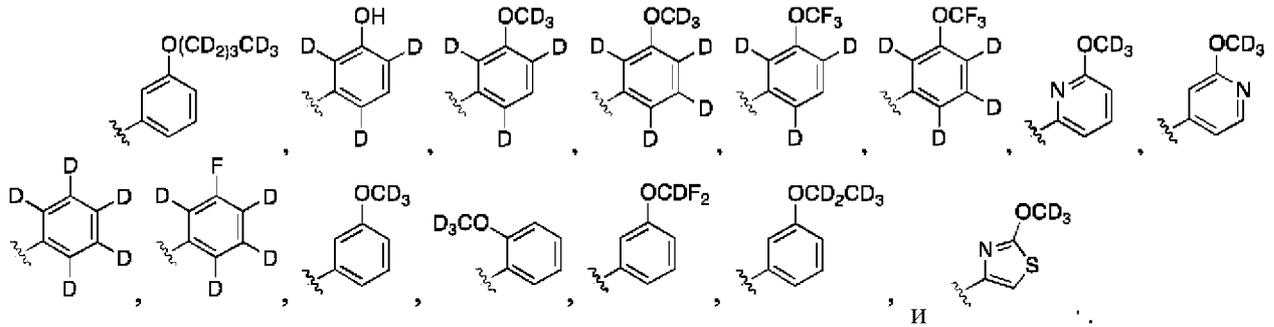
где фенил, пиридил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: D и F;

X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, Cl, -CN, OH, C_{1-4} -алкил, $O-C_{1-}$

4-алкил, фтор- C_{1-4} -алкил, О-фтор- C_{1-4} -алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

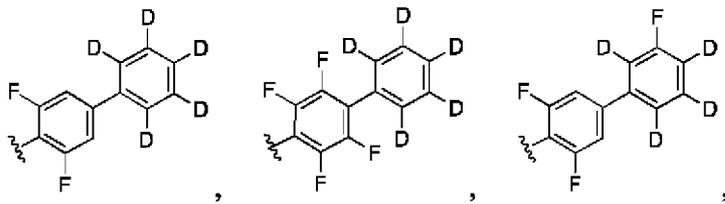
В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где

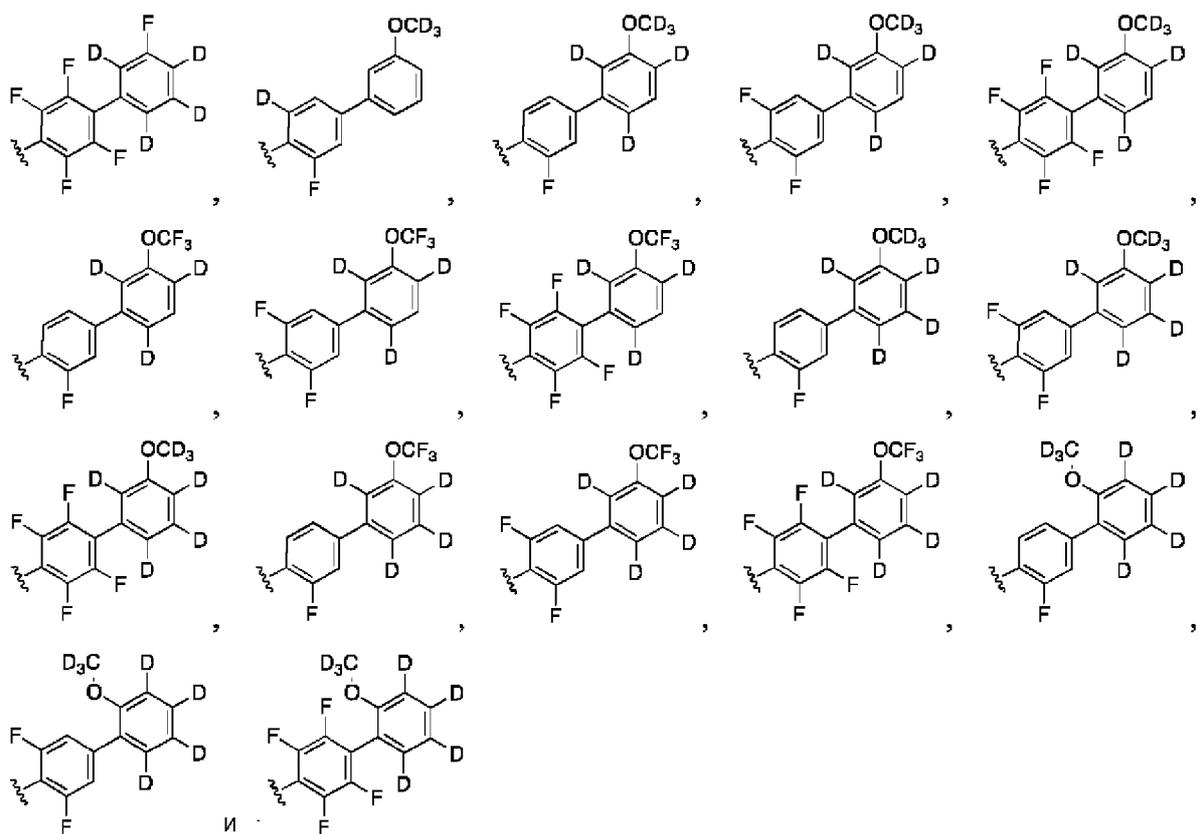
$\text{---}\text{C}\text{---}\text{X}$ выбран из группы, состоящей из следующих:



В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где

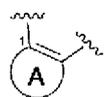
$\text{---}\text{B}\text{---}\text{C}\text{---}\text{X}$ выбран из группы, состоящей из следующих:



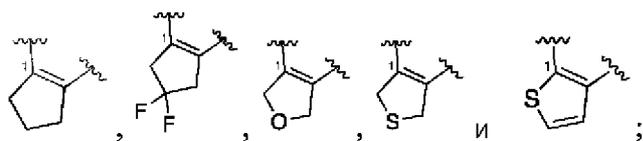


В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления соединение описывается формулой (I), где

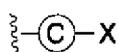
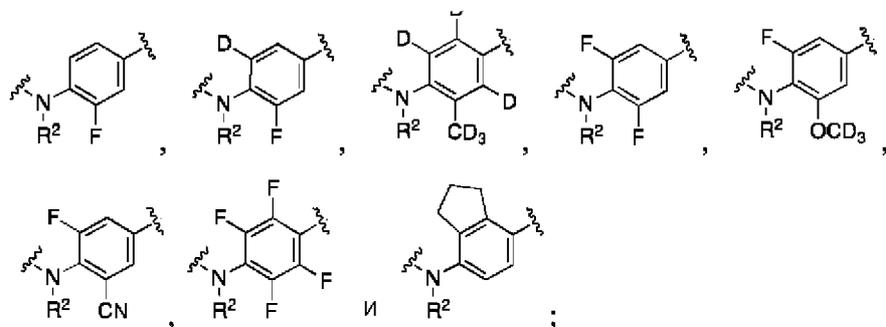
R^1 означает H и R^2 означает H;



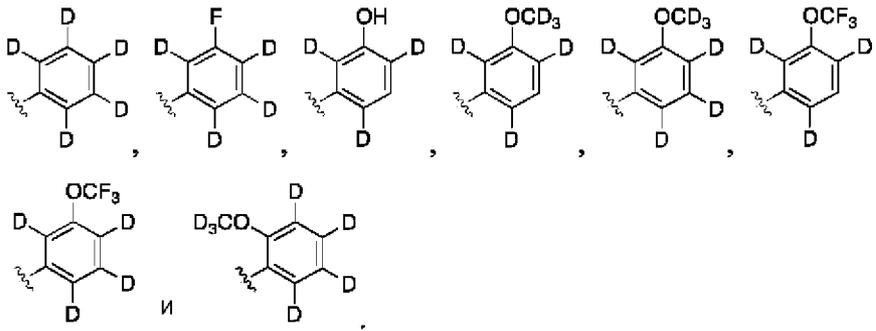
выбран из группы, состоящей из следующих:



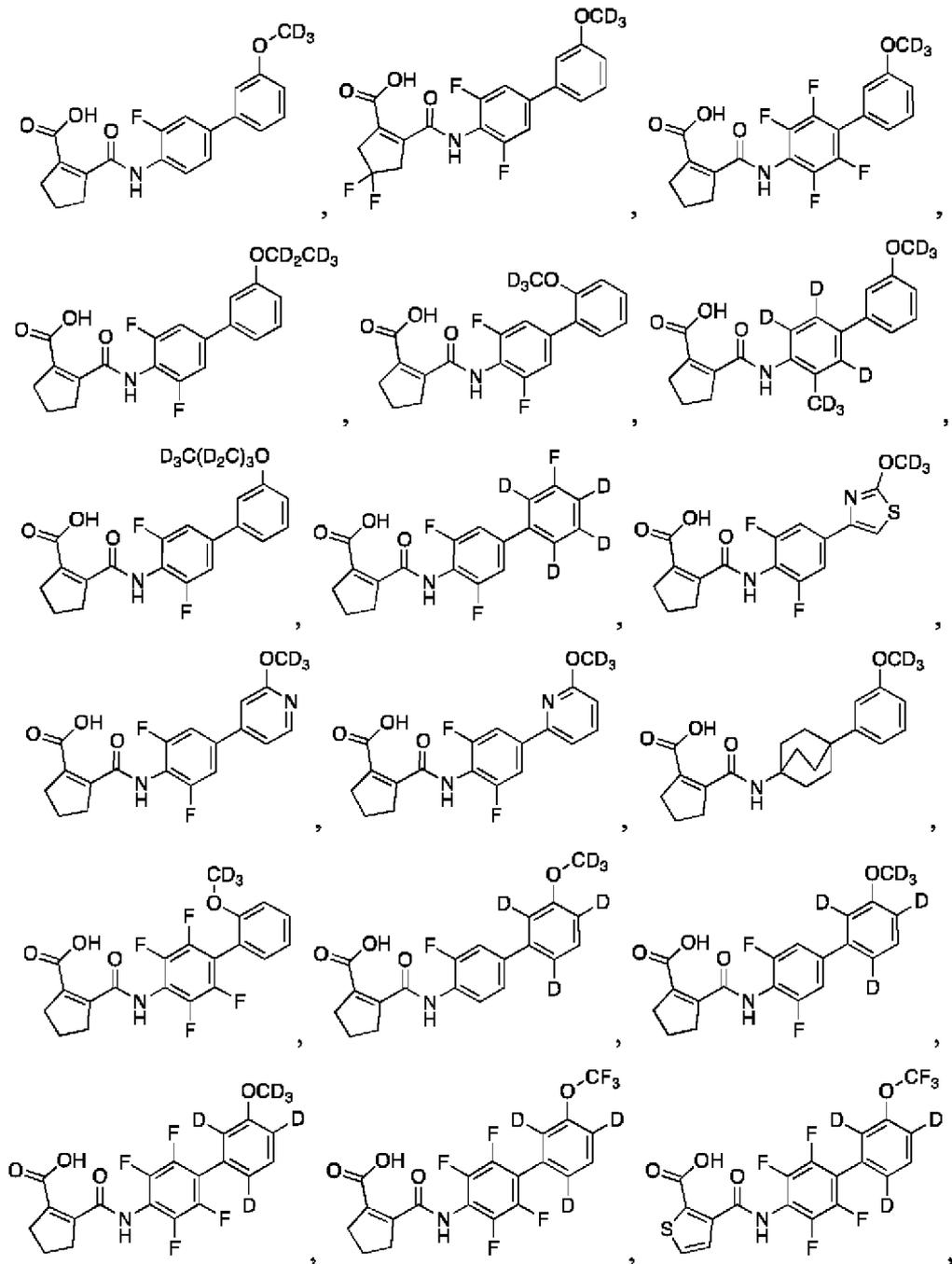
$-NR^2B$ выбран из группы, состоящей из следующих:



выбран из группы, состоящей из следующих:



В наиболее предпочтительном варианте осуществления соединение выбран из группы, состоящей из следующих:

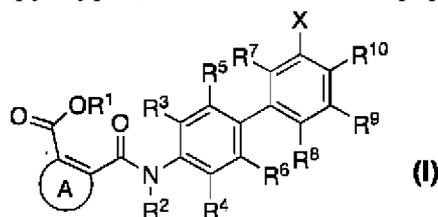


предлагаемому в настоящем изобретении, для применения где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: противовирусные средства, противовоспалительные, иммуносупрессорные и/или иммуномодулирующие средства, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антигистамины, анальгетики и подходящие их смеси.

Кроме того, желательные характеристики ингибитора DHODH могут обеспечить соединения, которые обладают структурой, описываемой формулой (I):



или их энантиомер, диастереомер, пролекарство, сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

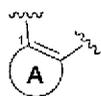
R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, OH, OD, $S(=O)_yR^{11}$ и OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-4} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил и фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

y равно от 0 до 2;



выбран из группы, состоящей из следующих: 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил,

содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный А является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X и/или А заменен на дейтерий.

В специальном варианте осуществления соединение описывается формулой (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

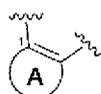
R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, F и Cl;

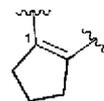
R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, OH, OD и OR¹¹;

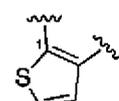
R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: C₁₋₄-алкил и фтор-C₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;



выбран из группы, состоящей из следующих:



или



содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и/или А заменен на дейтерий.

В предпочтительном варианте осуществления соединение описывается формулой (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

R³ означает F;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F;

R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

X выбран из группы, состоящей из следующих: OH, OD и OR¹¹;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: CH₃, CD₃, CHF₂, CDF₂ и CF₃;



R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

при условии, что по меньшей мере один водород в R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и/или R^{26} заменен на дейтерий.

В более предпочтительном варианте осуществления соединение описывается формулой (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

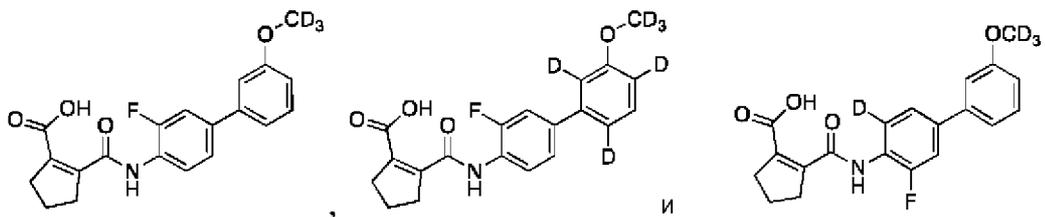
X означает OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: CH_3 и CD_3 ;

при условии, что по меньшей мере один водород в R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и/или R^{26} заменен на дейтерий.

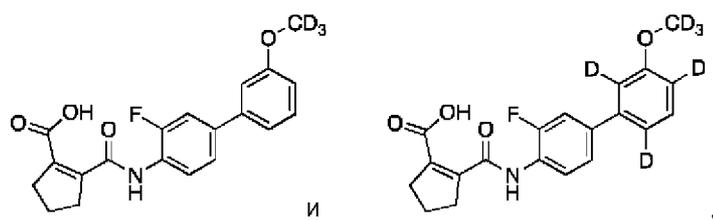
В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из приведенных выше или ниже вариантов осуществления R^{11} означает CD_3 .

В более предпочтительном варианте осуществления, соединение выбран из группы, состоящей из следующих:



или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, соединение выбран из группы, состоящей из следующих:



или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

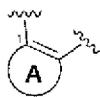
В аналогичном предпочтительном варианте осуществления соединение описывается формулой (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

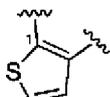
R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, F и Cl;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F; X означает OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-4} -алкил и фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;



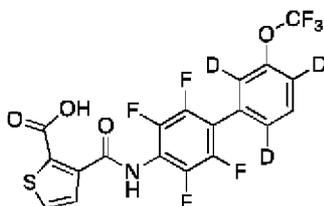
представляет собой



, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и/или A заменен на дейтерий.

В аналогичном наиболее предпочтительном варианте осуществления соединение представляет собой



или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение также относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

Настоящее изобретение также относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, для применения для профилактики и/или лечения опосредуемых с помощью DHODH заболеваний, выбранных из группы, состоящей из следующих: ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия.

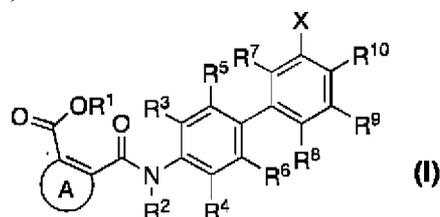
Более предпочтительно, если настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, для применения где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: противовоспалительные средства, иммуносупрессорные и/или иммуномодулирующие средства, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антигистамины, анальгетики и подходящие их смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), описанному в следующих параграфах:

1. Соединение формулы (I):



или его энантиомер, диастереомер, пролекарство, сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

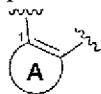
R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, OH, OD, $S(=O)_yR^{11}$ и OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-4} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил и фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

y равно от 0 до 2;



выбран из группы, состоящей из следующих: 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 5

заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X и/или A заменен на дейтерий.

2. Соединение по параграфу 1 формулы (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

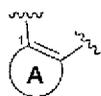
R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

R³, R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, F и Cl;

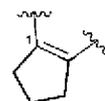
R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, OH, OD и OR¹¹;

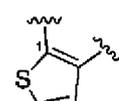
R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: C₁₋₄-алкил и фтор-C₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;



выбран из группы, состоящей из следующих:



или



содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и/или A заменен на дейтерий.

3. Соединение по параграфу 2 формулы (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

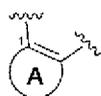
R³ означает F;

R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F;

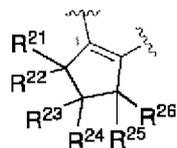
R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

X выбран из группы, состоящей из следующих: OH, OD и OR¹¹;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из следующих: CH₃, CD₃, CHF₂, CDF₂ и CF₃;



представляет собой



;

R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ и R²⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

при условии, что по меньшей мере один водород в R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ и/или R²⁶ заменен на дейтерий.

4. Соединение по параграфу 3 формулы (I) или его пролекарство, фармацевтически

приемлемая соль или сольват, где

R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

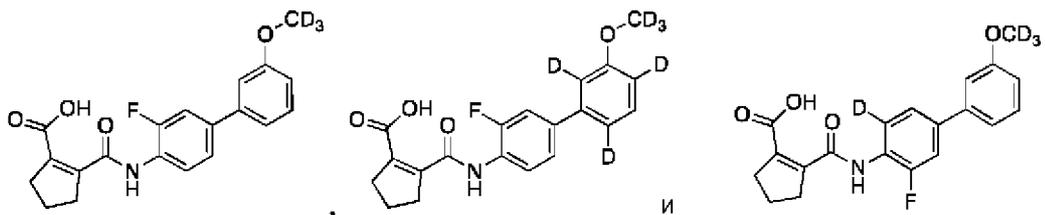
X означает OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: CH_3 и CD_3 ;

при условии, что по меньшей мере один водород в R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и/или R^{26} заменен на дейтерий.

5. Соединение по параграфу 1-4, где R^{11} означает CD_3 .

6. Соединение по любому из предыдущих параграфов, которое выбрано из группы, состоящей из следующих:



или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по параграфу 1 или 2 формулы (I) или его пролекарство, фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

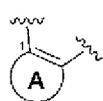
R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H и D;

R^3 , R^4 , R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D, F и Cl;

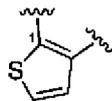
R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, D и F;

X означает OR^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-4} -алкил и фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;



представляет собой

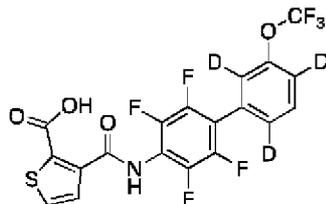


, содержащий один или большее количество

атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

при условии, что по меньшей мере один водород в R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и/или A заменен на дейтерий.

8. Соединение по любому из предыдущих параграфов, которое представляет собой



или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из предыдущих параграфов для применения в качестве лекарственного средства.

10. Соединение по любому из параграфов 1-9 для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

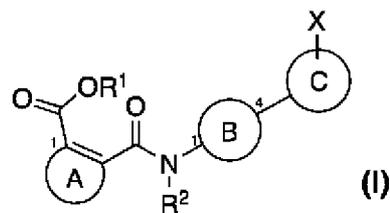
11. Соединение для применения по параграфу 10, где заболевание, нарушение, терапевтическое показание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия.

12. Соединение для применения по параграфу 11, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из параграфов 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

14. Фармацевтическая композиция по параграфу 13, дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: противовоспалительные средства, иммуносупрессорные и/или иммуномодулирующие средства, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антигистамины, анальгетики и подходящие их смеси.

15. Соединение формулы (I):



или его энантиомер, диастереомер, пролекарство, сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, состоящей из следующих: 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

B выбран из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- -

10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- или 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -NO₂, оксогруппу, C₁₋₄-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR²⁷, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷ S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-O-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-O-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷R²⁸,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил,

и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации относительно цикла С, кольцо В или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

С выбран из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- - 10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- - 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -NO₂, оксогруппу, C₁₋₄-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR³¹, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹, C₀₋₆-алкилен-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yR³¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹ S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-CO₂R³¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR³¹, C₀₋₆-алкилен-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹-COR³¹, C₀₋₆-алкилен-NR³¹-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-O-CONR³¹R³², C₀₋₆-алкилен-NR³¹-

CO_2R^{31} , C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил,

кольцо C или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, -CN, -NO₂, C_{1-6} -алкил, -О- C_{1-6} -алкил, О-галоген- C_{1-6} -алкил, C_{0-6} -алкилен-OR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C_{0-6} -алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-CO₂R⁴¹, C_{0-6} -алкилен-O-COR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-CONR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹-COR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-O-CONR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹-CO₂R⁴¹, C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹R⁴², где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил,

X или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: H и D;

R² выбран из группы, состоящей из следующих: H и C_{1-6} -алкил,

где алкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R² или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R^{27} и R^{28} , R^{31} и R^{32} , R^{41} и R^{42} соответственно вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный цикл, содержащий атомов углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N; и

где этот цикл является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{29} , R^{33} , R^{43} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, -CN, -NO₂, C_{1-6} -алкил, -CO-O- C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -O- C_{1-4} -алкил и -O-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S,

R^{29} и/или R^{33} и/или R^{43} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо равны от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел m и n для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна от 1 или 2;

при условии, что по меньшей мере один водород в A , B , C , R^2 , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{41} , R^{42} , R^{43} и/или X заменен на дейтерий;

при условии, что степень включения дейтерия в каждый заместитель, обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%.

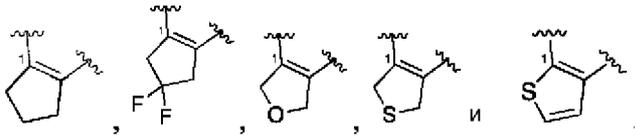
16. Соединение формулы (I) по параграфу 15, или его сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 означает H и R^2 означает H.

17. Соединение формулы (I) по параграфу 15 или 16, где

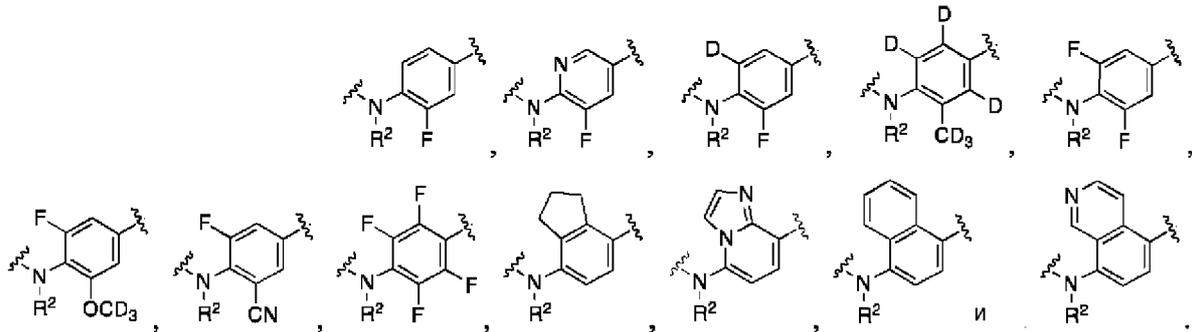


выбран из группы, состоящей из следующих:



18. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-17, где

$-NR^2B$ выбран из группы, состоящей из следующих:



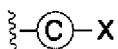
19. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-18, где

C означает фенил, пиридил или тиазолил,

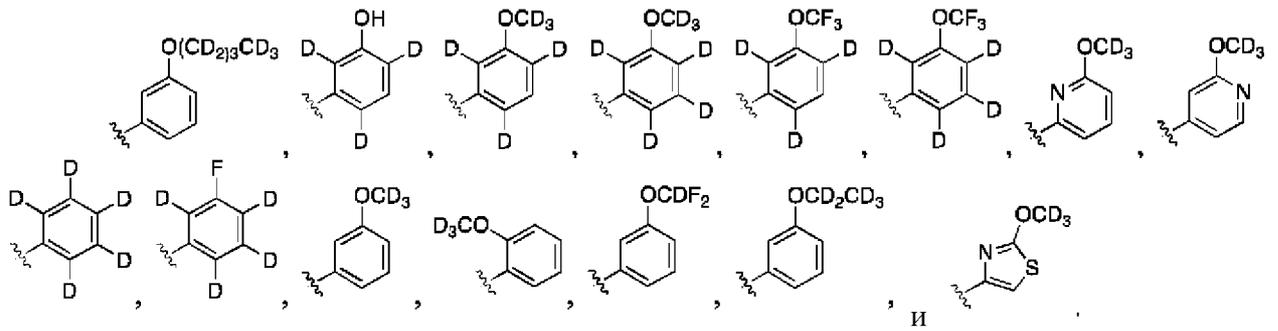
где фенил, пиридил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: D и F;

X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, Cl, -CN, OH, C_{1-4} -алкил, $O-C_{1-4}$ -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил, O -фтор- C_{1-4} -алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

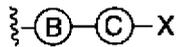
20. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-19, где



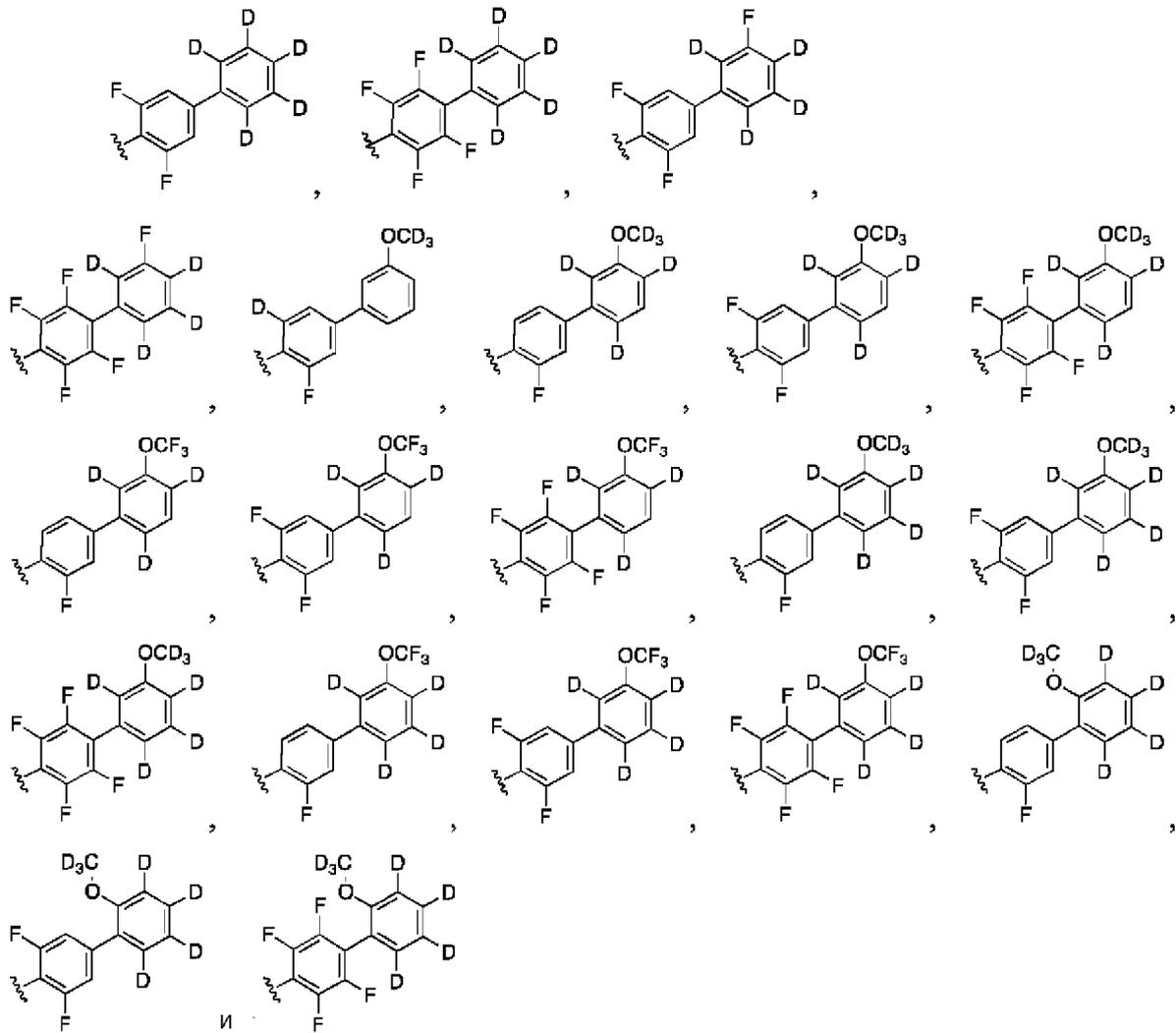
выбран из группы, состоящей из следующих:



21. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-20, где

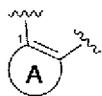


выбран из группы, состоящей из следующих:

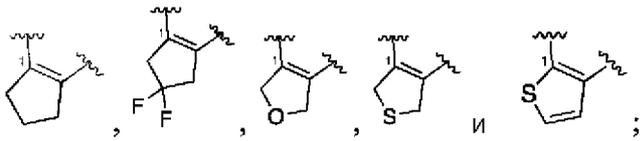


22. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-21, где

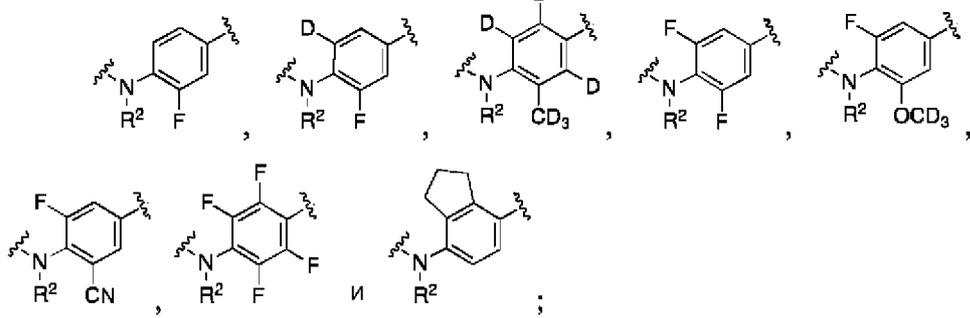
R^1 означает H и R^2 означает H;



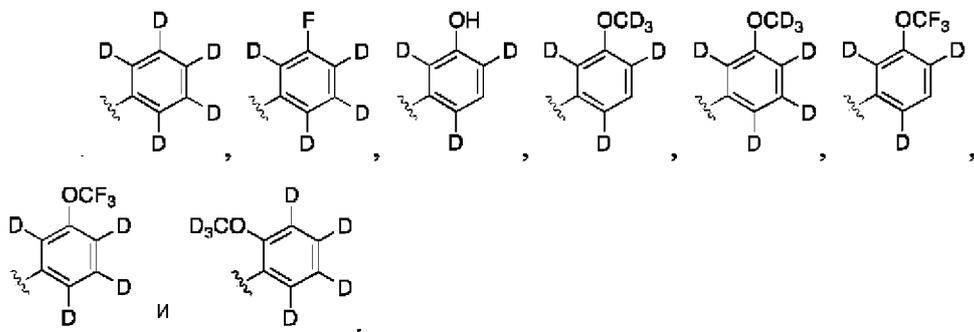
выбран из группы, состоящей из следующих:



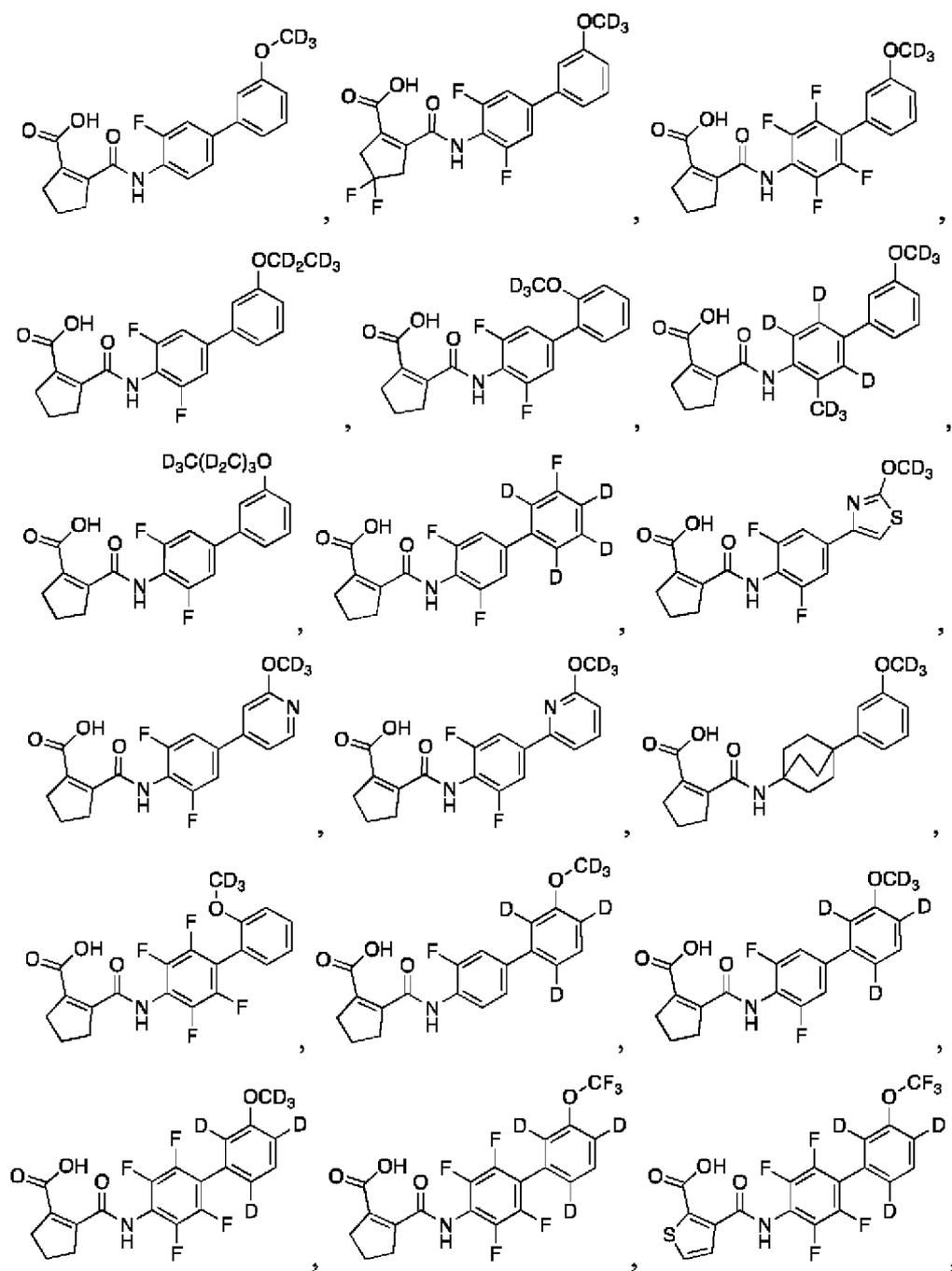
-NR²B выбран из группы, состоящей из следующих:

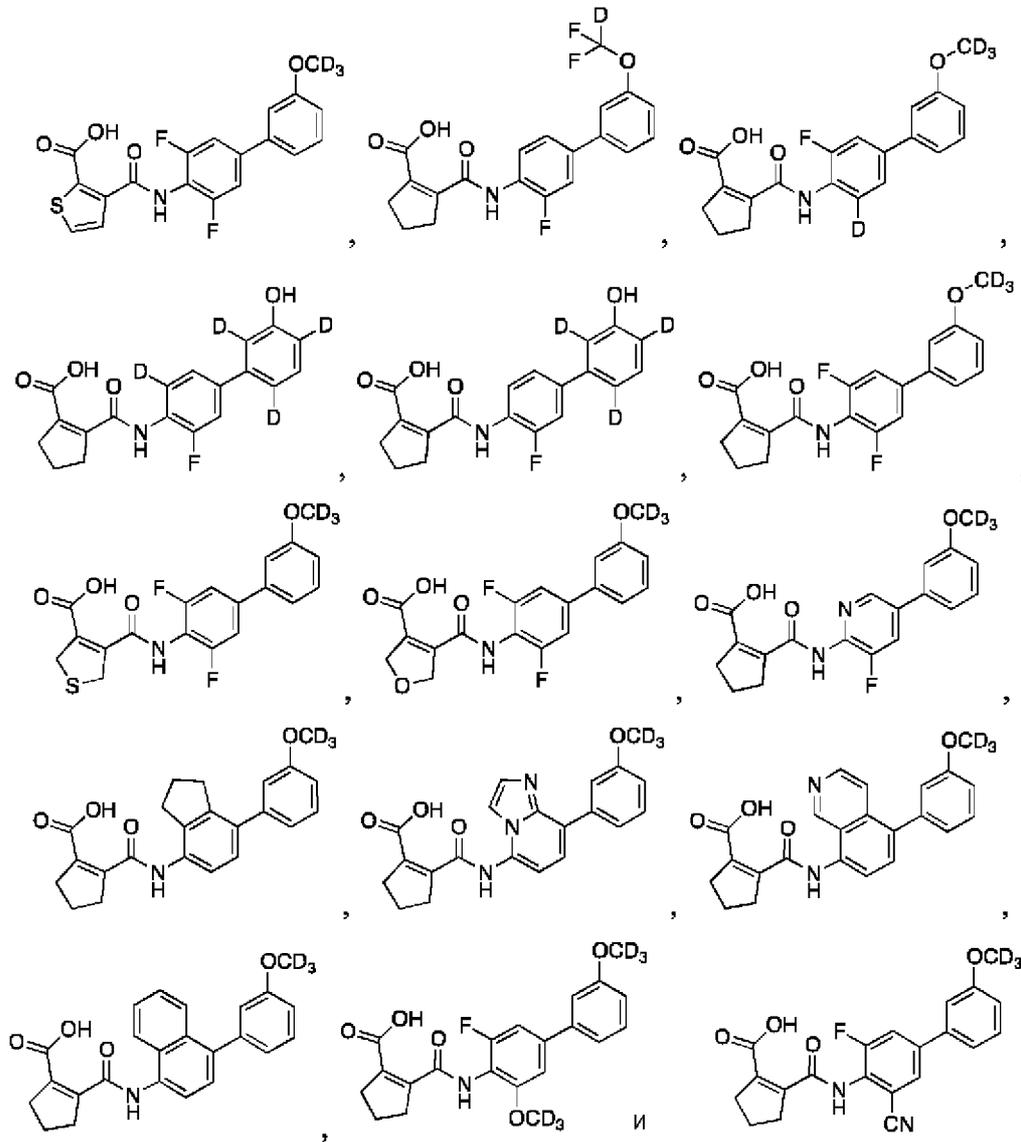


$\text{---}\text{C}\text{---X}$ выбран из группы, состоящей из следующих:



23. Соединение формулы (I) по любому из параграфов 15-22, которое выбрано из группы, состоящей из следующих:





или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из параграфов 15-23 для применения в качестве лекарственного средства.

25. Соединение по любому из параграфов 15-24 для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

26. Соединение для применения по параграфу 25, где заболевание, нарушение, терапевтическое показание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия.

27. Соединение для применения по параграфу 26, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит,

рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из параграфов 15-23 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

29. Фармацевтическая композиция по параграфу 28, дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: противовирусные средства, противовоспалительные средства, иммуносупрессорные и/или иммуномодулирующие средства, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, антигистамины, анальгетики и подходящие их смеси.

30. Фармацевтическая композиция по параграфу 29, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство молнупиравир.

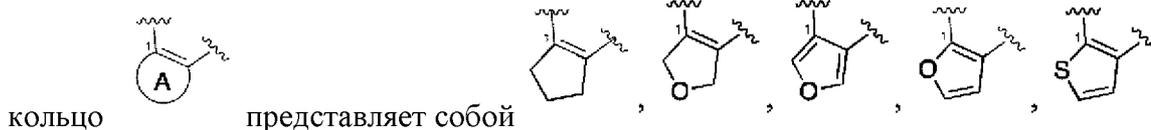
В предпочтительных вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении, если любой из R^1 и R^2 означает дейтерий, степень включения дейтерия в каждый из R^1 и R^2 , обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%; если любой из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 означает дейтерий, степень включения дейтерия в каждый из R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%; если любой из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} означает дейтерий, степень включения дейтерия в каждый из R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%; если любой остаток в R^{11} содержит один или большее количество дейтериев, степень включения дейтерия в каждом положении в R^{11} составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%; если любой остаток в кольце А содержит один или большее количество дейтериев, степень включения дейтерия в каждом положении в кольце А составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%; если любой из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} означает дейтерий, степень включения дейтерия в каждый из R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} составляет не менее 52,5%, не менее 75%, не менее 82,5%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%.

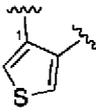
Количественный анализ конкретных дейтерированных соединений можно провести с помощью множества обычных методик, таких как масс-спектрометрия (площадь пика) или путем количественной оценки остаточных сигналов $^1\text{H-NMR}$ конкретного дейтерированного положения по сравнению с сигналами внутренних стандартов или сигналов других недейтерированных ^1H соединения.

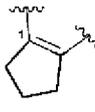
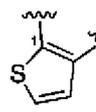
В предпочтительных вариантах осуществления степень включения дейтерия для каждого заместителя, обозначенного, как дейтерий, составляет не менее 52,5%. Более

предпочтительно, если степень включения дейтерия для каждого заместителя, обозначенного, как дейтерий, составляет не менее 90%. Еще более предпочтительно, если степень включения дейтерия для каждого заместителя, обозначенного, как дейтерий, составляет не менее 98%.

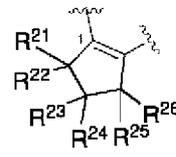
В предпочтительных вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием, указанное кольцо А является незамещенным или замещено с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если кольцо А представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если



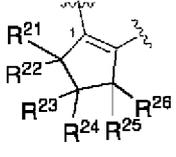
и , содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

Более предпочтительно, если кольцо А представляет собой  и ,

содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных

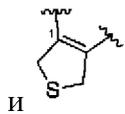
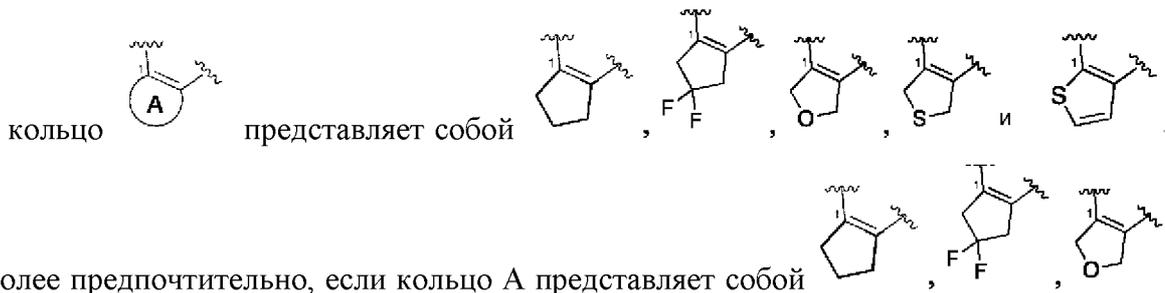
дейтерием. Еще более предпочтительно, если кольцо А представляет собой ,

где R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ и R²⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих:

H и D. Наиболее предпочтительно, если кольцо А представляет собой , где R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ и R²⁶ означают H.

В предпочтительных вариантах осуществления при использовании в настоящем

изобретении кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием, указанное кольцо А является незамещенным или замещено с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, CN, NO₂, оксогруппу, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил и O-фтор-C₁₋₄-алкил, CO₂H и SO₃H, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если кольцо А представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил, циклопентенил и гетероциклопентенил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных фтором или дейтерием. Более предпочтительно, если



В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и D или пролекарство кислотного фрагмента. Более предпочтительно, если R¹ означает H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R² выбран из группы, состоящей из следующих: H и C₁₋₆-алкил, указанный алкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -OH, оксогруппу, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S, и где R² или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R² означает H, D или метил.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R² независимо выбран из группы, состоящей из следующих: H и D. Более предпочтительно, если R² означает H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ означает H и R² означает H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R³ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋

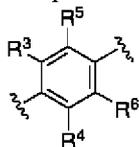
4-алкил и О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CD₃, OCH₃, OCD₃, OCHF₂ и OCF₃. Более предпочтительно, если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, F и Cl. Наиболее предпочтительно, если R³ означает F.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил и О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CD₃, OCH₃, OCD₃, OCHF₂ и OCF₃. Более предпочтительно, если R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D и F. Наиболее предпочтительно, если R⁴ означает H.

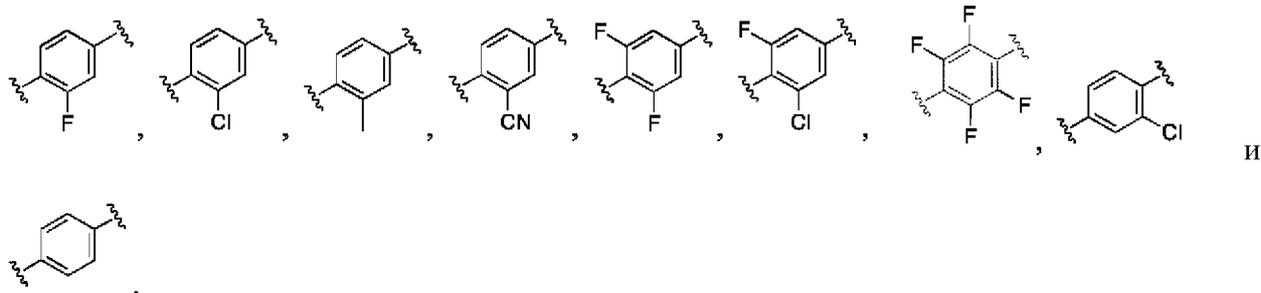
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил и О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CD₃, OCH₃, OCD₃, OCHF₂ и OCF₃. Более предпочтительно, если R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D и F. Наиболее предпочтительно, если R⁵ означает H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁶ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил и О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R⁶ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CD₃, OCH₃, OCD₃, OCHF₂ и OCF₃. Более предпочтительно, если R⁵ выбран из группы, состоящей из следующих: H, D и F. Наиболее предпочтительно, если R⁶ означает H.

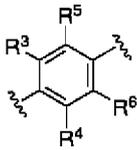
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения



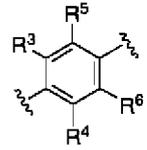
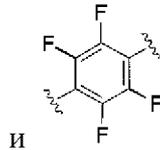
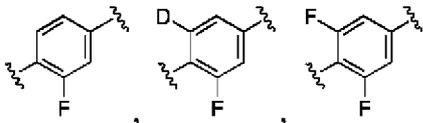
выбран из группы, состоящей из следующих:



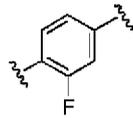
содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если



выбран из группы, состоящей из следующих:



и . Наиболее предпочтительно, если



представляет собой .

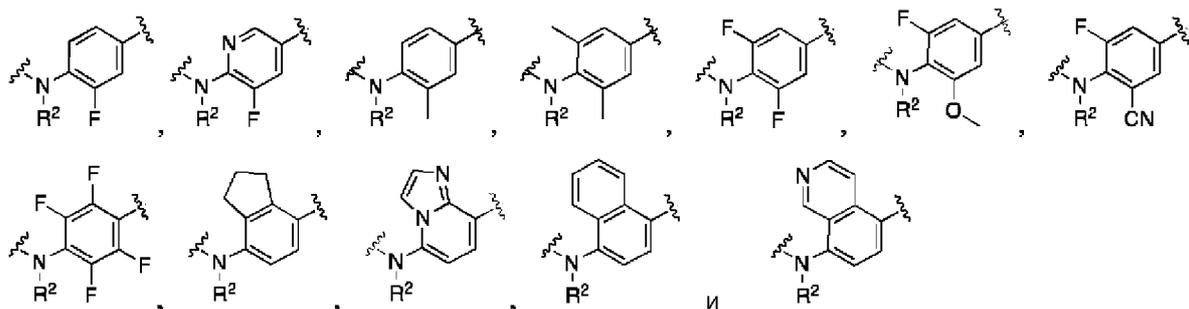
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- - 10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- - 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, где указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -NO₂, оксогруппу, C₁₋₄-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR²⁷, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-O-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-O-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷R²⁸, где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N, где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -OH, C₁₋₄-алкил, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил и -O-галоген-C₁₋₄-алкил,

и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации относительно цикла С, и кольцо В или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

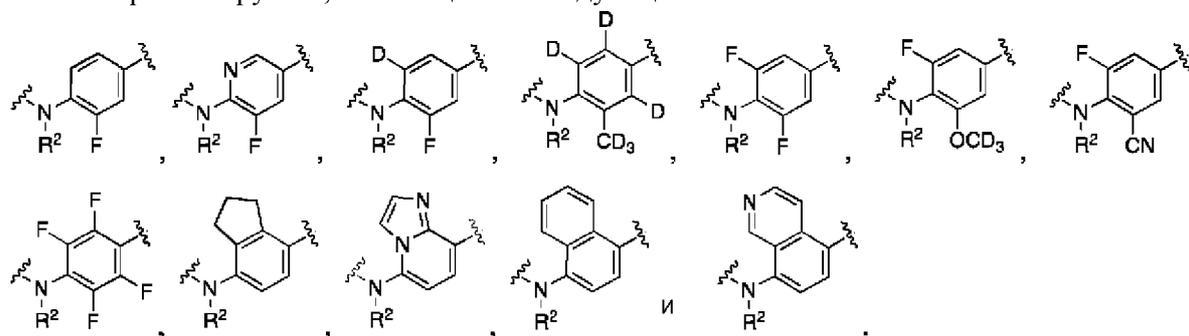
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения -

NR^2B выбран из группы, состоящей из следующих:

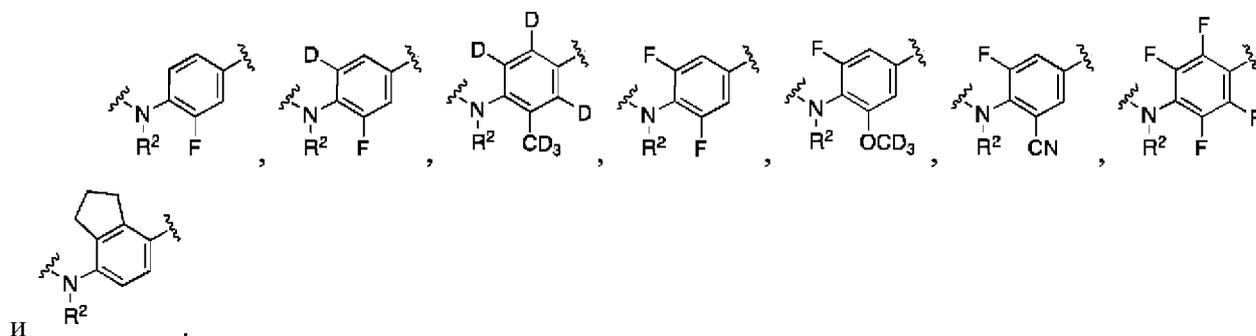


содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

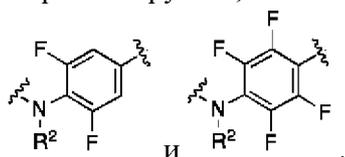
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения - NR^2B выбран из группы, состоящей из следующих:



В еще более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения - NR^2B выбран из группы, состоящей из следующих:



В наиболее предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения - NR^2B выбран из группы, состоящей из следующих:



В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R^7 выбран из группы, состоящей из следующих: H и D. Наиболее предпочтительно, если R^7 означает

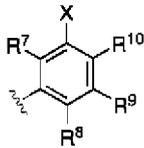
H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R^8 выбран из группы, состоящей из следующих: H и D. Наиболее предпочтительно, если R^8 означает H.

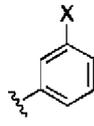
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R^9 выбран из группы, состоящей из следующих: H и D. Наиболее предпочтительно, если R^9 означает H.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10} выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, CN, C_{1-4} -алкил, O- C_{1-4} -алкил, фтор- C_{1-4} -алкил и O-фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R^{10} выбран из группы, состоящей из следующих: H и D. Наиболее предпочтительно, если R^{10} означает H.

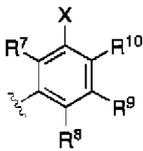
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения



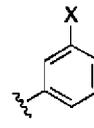
представляет собой



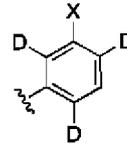
, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если



выбран из группы, состоящей из следующих:

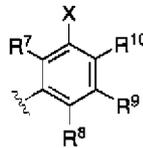


и

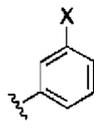


. Наиболее

предпочтительно, если



представляет собой



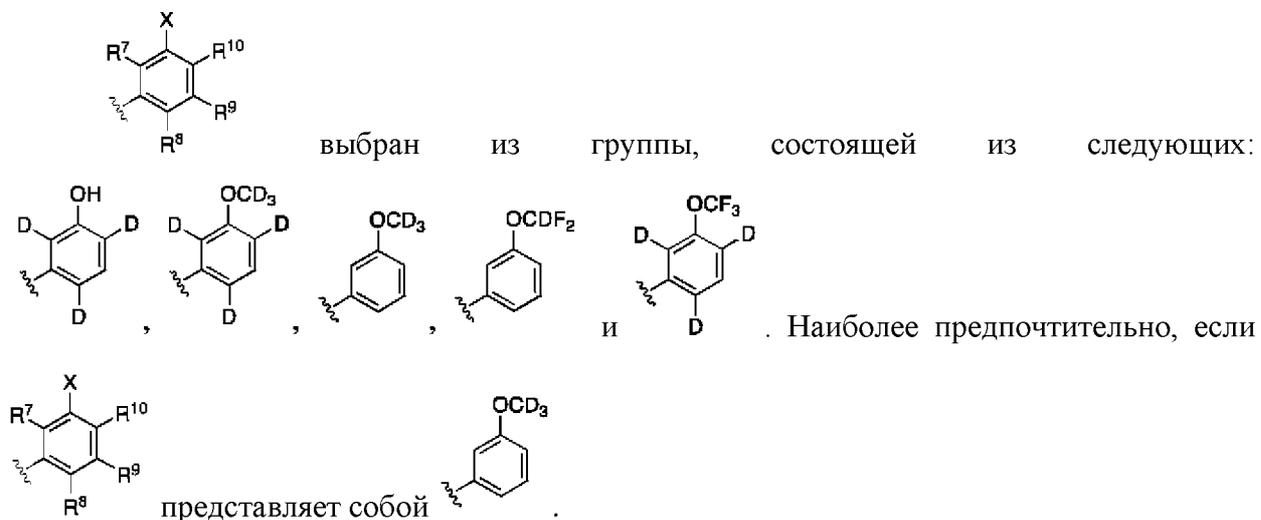
.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, OH, OD, $S(=O)_yR^{11}$ и OR^{11} . Более предпочтительно, если X выбран из группы, состоящей из следующих: OH и OR^{11} . Наиболее предпочтительно, если X означает OR^{11} .

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: C_{1-4} -алкил, C_{3-4} -циклоалкил и фтор- C_{1-4} -алкил, содержит в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно

замещенных дейтерием. Более предпочтительно, если R^{11} выбран из группы, состоящей из следующих: CH_3 , CD_3 , CHF_2 , CF_2 и CF_3 . Наиболее предпочтительно, если R^{11} означает CD_3 .

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения



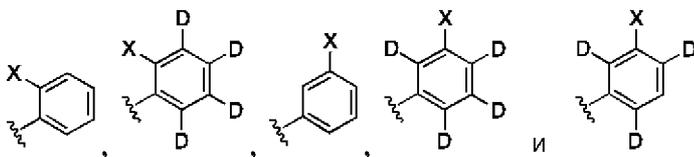
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих: 5- - 10-членный циклоалкил, 4- - 10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, 6- или 10-членный арил и 5- - 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S, где указанный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-NO_2$, оксогруппу, C_{1-4} -алкил, C_{0-6} -алкилен- OR^{31} , C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_n(=NR^{33})_mR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}S(=O)_x(=NR^{33})_yR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_x(=NR^{33})_yNR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}S(=O)_x(=NR^{33})_yNR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{31} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-COR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-CO_2R^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}R^{32}$, где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, оксогруппу, $-OH$, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, $-O-C_{1-4}$ -алкил и $-O$ -галоген- C_{1-4} -алкил;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N, где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, оксогруппу, $-OH$, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, $-O-C_{1-4}$ -алкил и $-O$ -галоген- C_{1-4} -алкил,

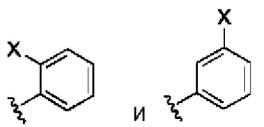
и кольцо С или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С означает фенил, пиридил или тиазолил, где фенил, пиридил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: D и F; и X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, Cl, -CN, OH, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, фтор-C₁₋₄-алкил, O-фтор-C₁₋₄-алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

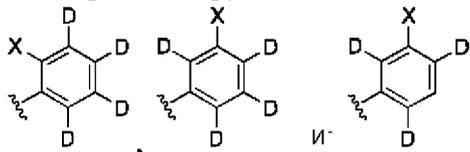
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих:



В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих:



В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С выбрано из группы, состоящей из следующих:



Более предпочтительно, если кольцо С представляет собой

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения X выбран из группы, состоящей из следующих: H, D, галоген, -CN, -NO₂, C₁₋₆-алкил, -O-C₁₋₆-алкил, O-галоген-C₁₋₆-алкил, C₀₋₆-алкилен-OR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-CO₂R⁴¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-COR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-O-CONR⁴¹R⁴², C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹-CO₂R⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹R⁴², где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является

незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, оксогруппу, -ОН, С₁₋₄-алкил, галоген-С₁₋₄-алкил, -О-С₁₋₄-алкил и -О-галоген-С₁₋₄-алкил,

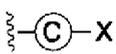
и X или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

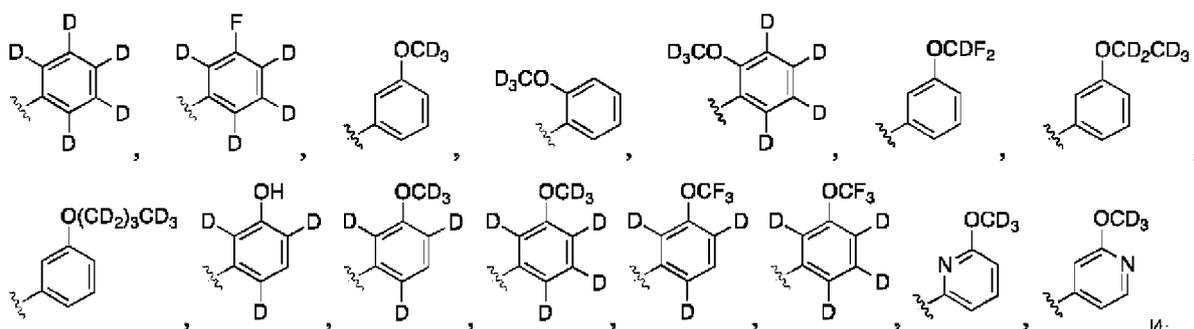
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, Cl, -CN, ОН, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил, О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

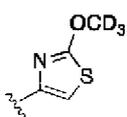
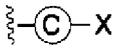
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, ОН, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил, О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

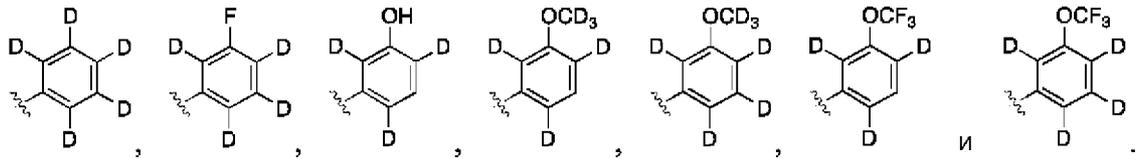
В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, CD₃, CD₂CD₃, ОН, OCD₃, OCD₂CD₃, O(CD₂)₃CD₃, OCF₃, OCDF₂ и OCHF₂. Наиболее предпочтительно, если X означает OCD₃.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С означает фенил, пиридил или тиазолил, где фенил, пиридил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: D и F; и X выбран из группы, состоящей из следующих: D, F, Cl, -CN, ОН, С₁₋₄-алкил, О-С₁₋₄-алкил, фтор-С₁₋₄-алкил, О-фтор-С₁₋₄-алкил, содержащий один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения  выбран из группы, состоящей из следующих:

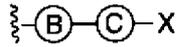


 . Наиболее предпочтительно, если  выбран из группы, состоящей из следующих:

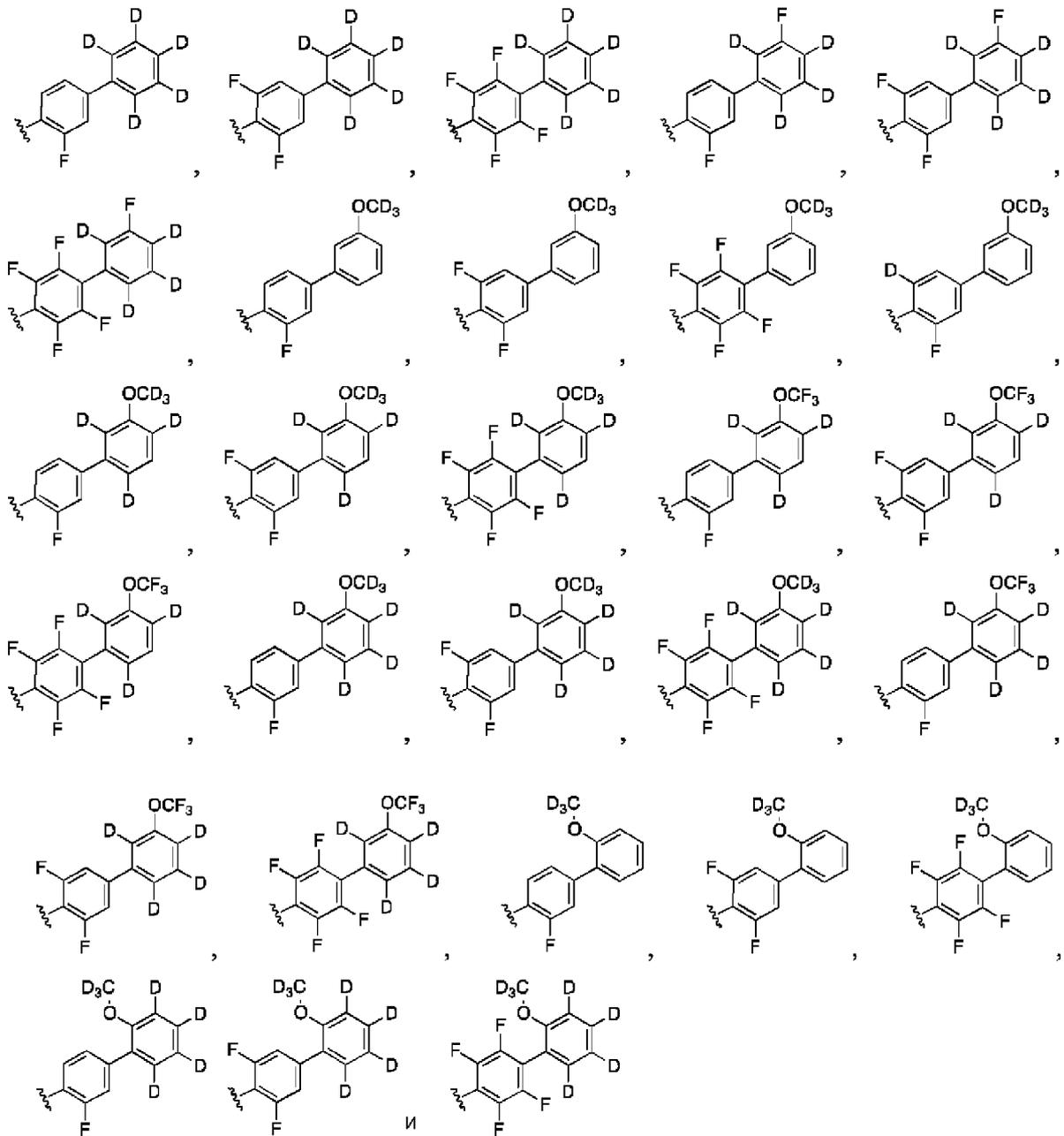


Наиболее предпочтительно, если $\text{---}\text{C}\text{---}\text{X}$ представляет собой

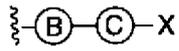
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения



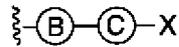
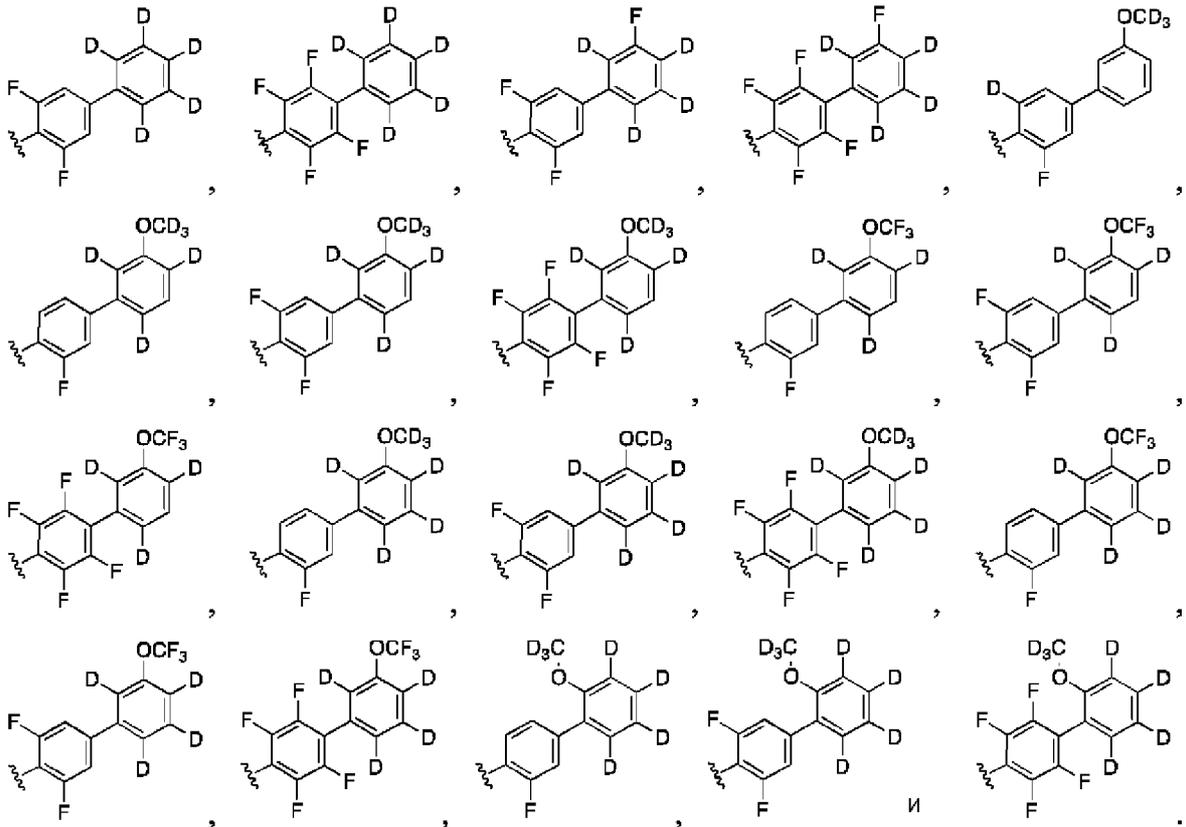
выбран из группы, состоящей из следующих:



В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения

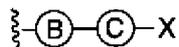
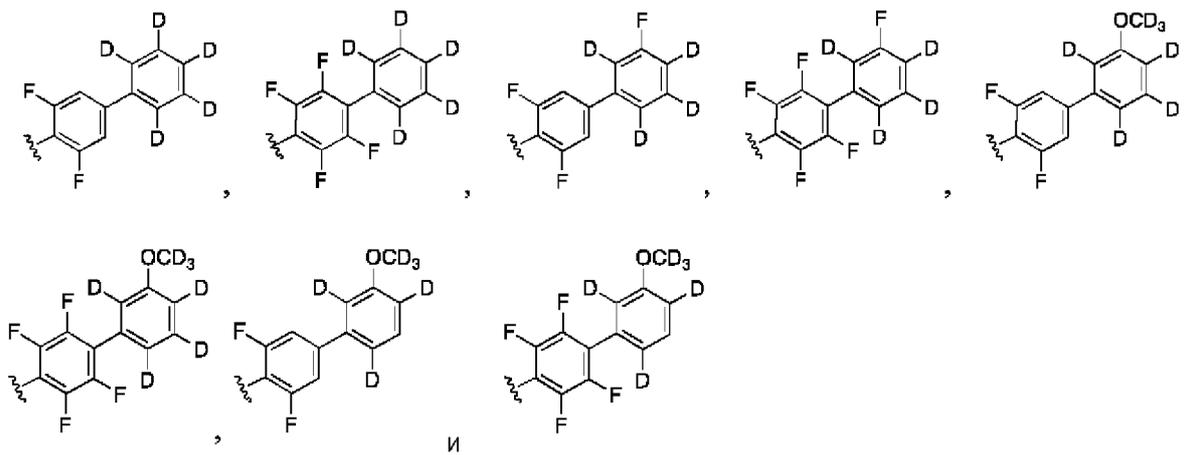


выбран из группы, состоящей из следующих:



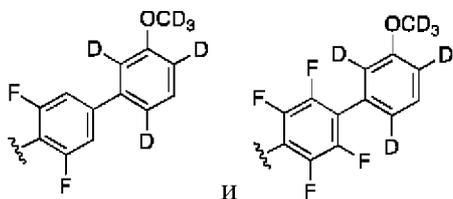
Более предпочтительно, если
следующих:

выбран из группы, состоящей из



Более предпочтительно, если

представляет собой



В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S; и R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R^{27} и R^{28} , R^{31} и R^{32} , R^{41} и R^{42} соответственно вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный цикл, содержащий атомов углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из следующих: O, S или N; и где этот цикл является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил; R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, CH_3 и CD_3 .

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{29} , R^{33} , R^{43} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, -CN, -NO₂, C_{1-6} -алкил, -CO-O- C_{1-6} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил, где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, 3- - 6-членный циклоалкил, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членный гетероциклоалкил, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксогруппу, -О- C_{1-4} -алкил и -О-галоген- C_{1-4} -алкил, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O, или S; R^{29} и/или R^{33} и/или R^{43} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{29} , R^{33} , R^{43} независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, CH_3 и CD_3 .

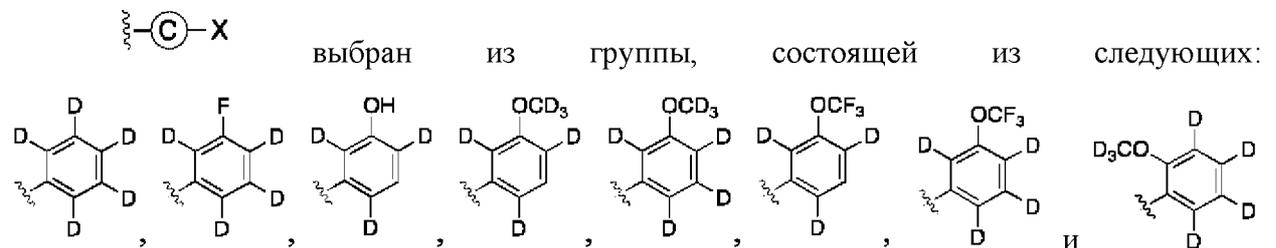
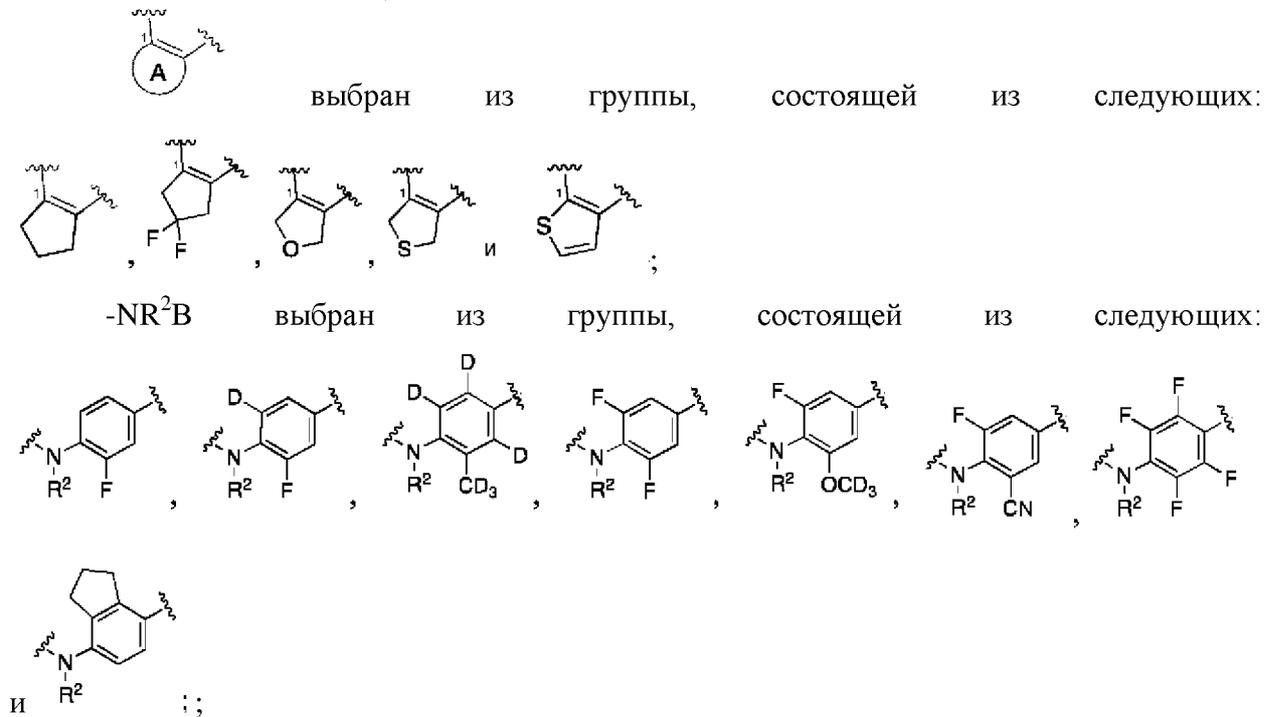
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения n, m, x, y независимо равны от 0 до 2; при условии, что сумма целых чисел m и n для остатка,

связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна от 0 до 2; и при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо равна 1 или 2.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один водород в кольце А, кольце В, кольце С, R^2 , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{41} , R^{42} , R^{43} и/или Х заменен на дейтерий.

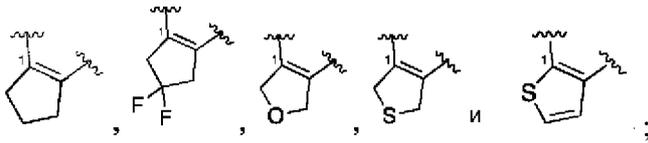
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один водород в кольце С и Х заменен на дейтерий. Более предпочтительно, если по меньшей мере три водорода в кольце С и Х заменены на дейтерий. Наиболее предпочтительно, если по меньшей мере четыре водорода в кольце С и Х заменены на дейтерий.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 означает Н и R^2 означает Н;

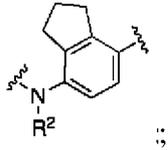
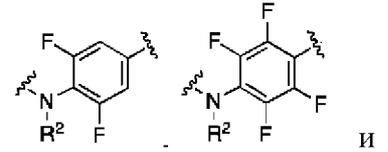


В более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 означает Н и R^2 означает Н;

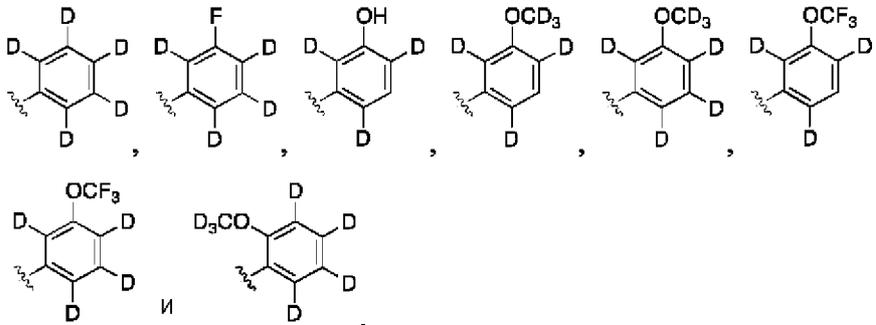




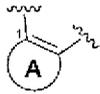
$-NR^2B$ выбран из группы, состоящей из следующих:



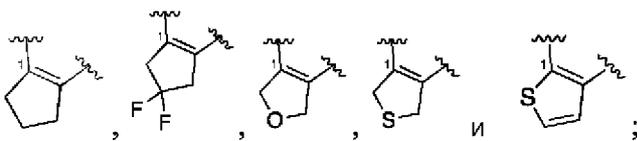
$\text{---}\text{C}\text{---}X$ выбран из группы, состоящей из следующих:



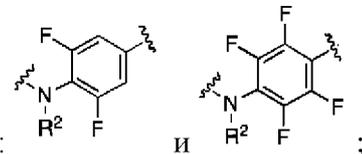
В наиболее предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 означает H и R^2 означает H;



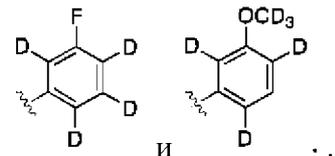
выбран из группы, состоящей из следующих:



$-NR^2B$ выбран из группы, состоящей из следующих:

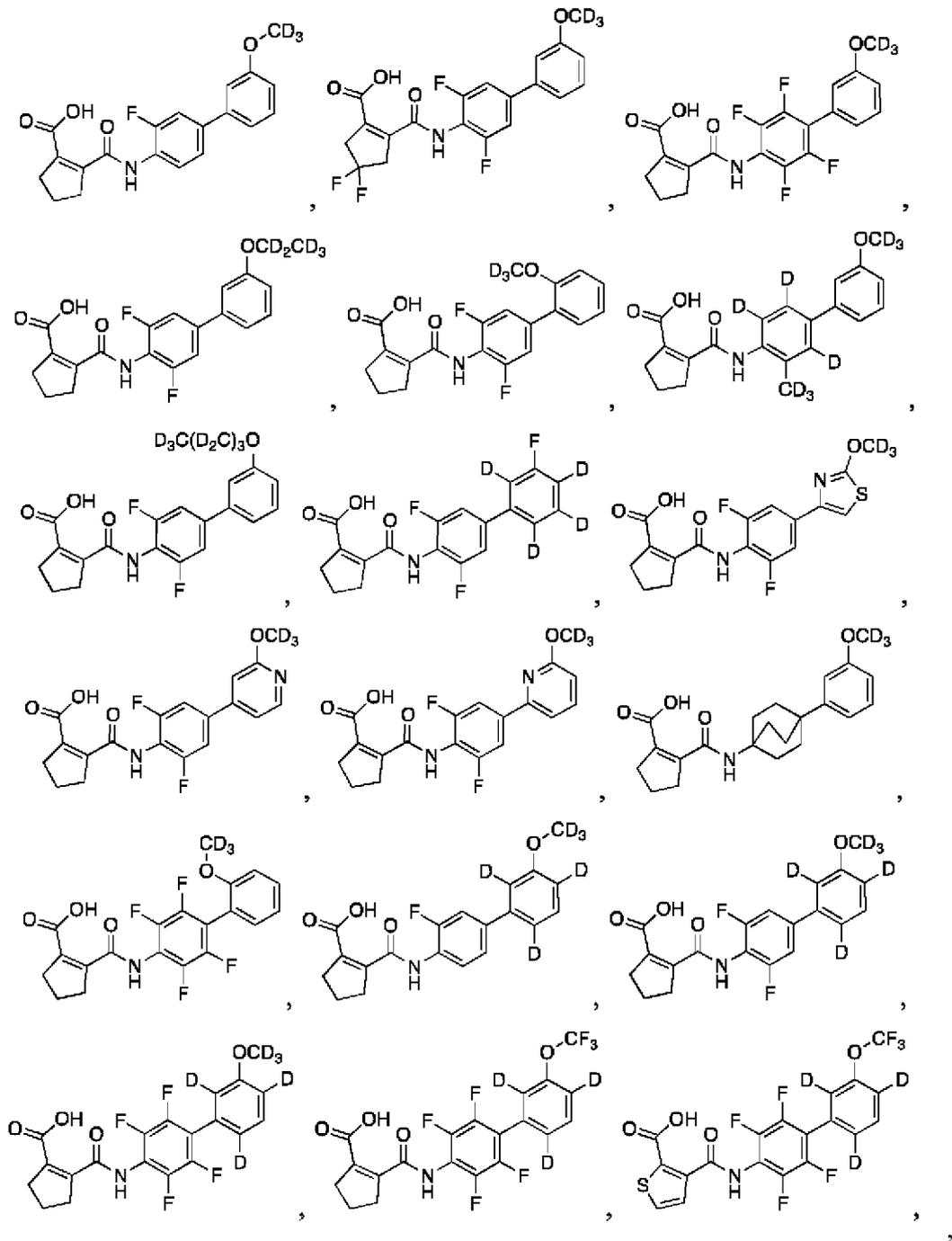


$\text{---}\text{C}\text{---}X$ выбран из группы, состоящей из следующих:



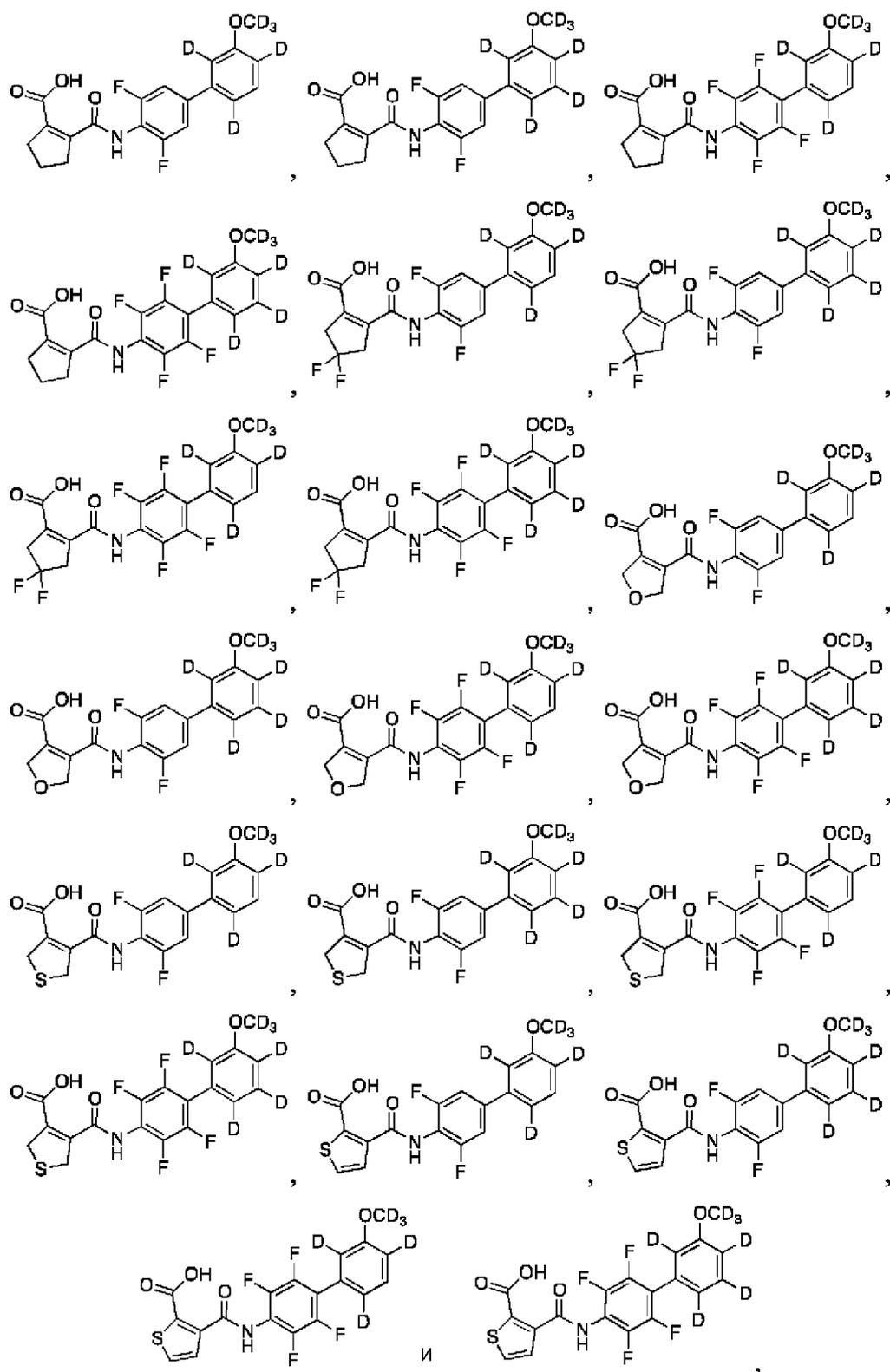
Предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются соединениями, приведенными ниже в настоящем изобретении примеров, более предпочтительно соединениями приведенных ниже примеров 1, 2 и 6.

Предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, выбраны из группы, состоящей из следующих:



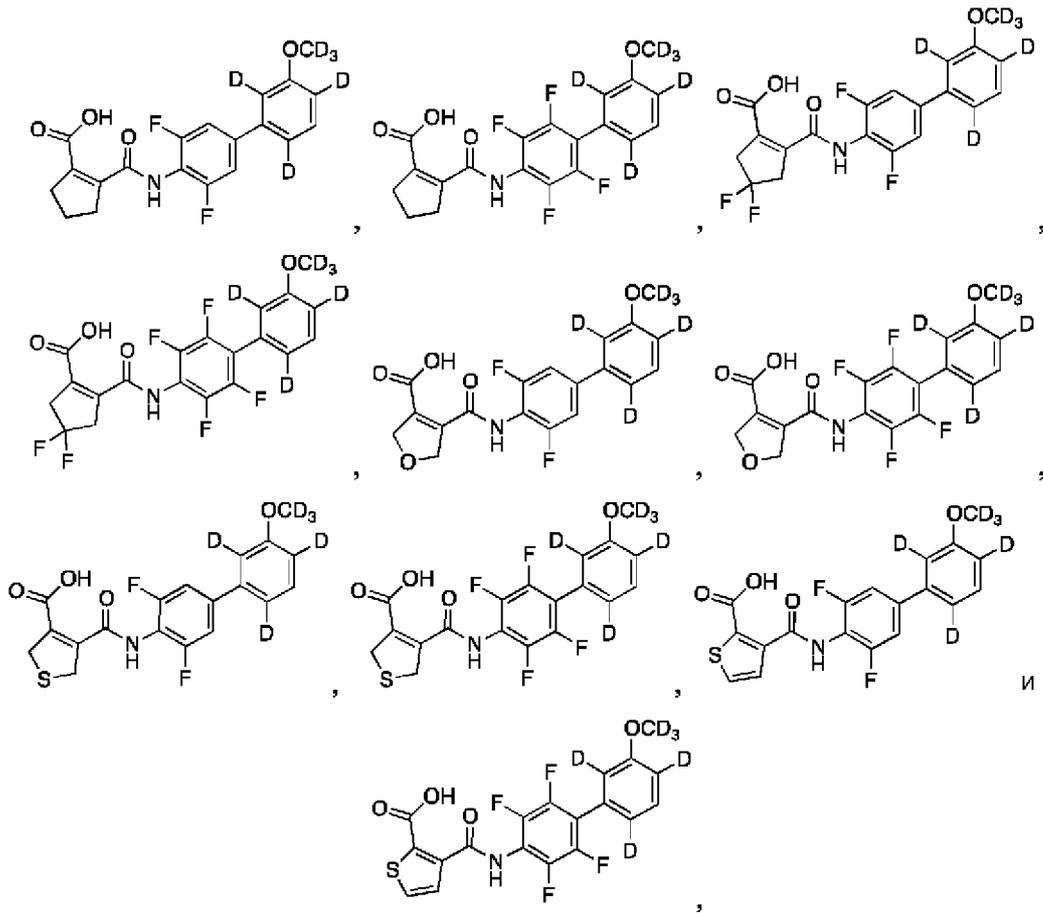
или их сольват или фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, выбраны из группы, состоящей из следующих:



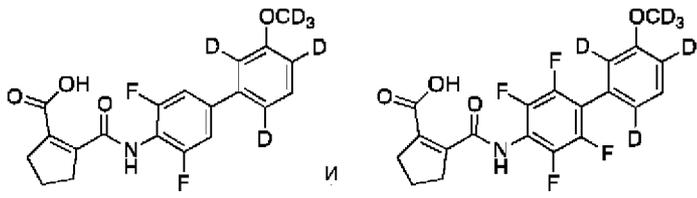
или их сольват или фармацевтически приемлемая соль.

Более предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, выбраны из группы, состоящей из следующих:



или их сольват или фармацевтически приемлемая соль.

Наиболее предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, выбраны из группы, состоящей из следующих:



или их сольват или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно знаниям экспертов соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, а также их соли могут содержать, например, при выделении в кристаллическом виде, переменные количества растворителей. Поэтому в объем настоящего изобретения входят все сольваты и, в частности, все гидраты соединений формулы (I) а также все сольваты и, в частности, все гидраты солей соединений формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, которые описаны в настоящем изобретении, в частности, заболевания или патологического состояния, при котором благоприятно ингибирование DHODH, более предпочтительно, если заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: ревматизм, острые иммунологические нарушения,

аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия, указанный способ включает введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения формулы (I), описанного в настоящем изобретении. Аналогичным образом, настоящее изобретение также относится к способам, таким как описанный выше, которые включают другие варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, в частности, к применениям в медицине и соединениям для применения в методиках лечения, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к способам профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, которые описаны в настоящем изобретении, в частности, заболевания или патологического состояния, при котором благоприятно ингибирование DHODH, более предпочтительно, если заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз, указанный способ включает введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения формулы (I), описанного в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, наборам и наборам компонентов, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении для получения фармацевтических композиций, которые используют для лечения и/или профилактики заболеваний, нарушений, расстройств и/или патологических состояний, указанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к способам и применениям в медицине, описанным в настоящем изобретении, включающим фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, содержат одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, содержат одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: противовирусные средства, противовоспалительные средства, иммуносупрессорные и/или иммуномодулирующие средства, стероиды,

нестероидные противовоспалительные средства, антигистамины, анальгетики и подходящие их смеси.

Кроме того, настоящее изобретение относится к изделию, которое содержит упаковочный материал и фармацевтическое средство, находящееся в указанном упаковочном материале, где фармацевтическое средство терапевтически эффективно для патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, и где упаковочный материал содержит этикетку или листок-вкладыш, на котором указано, что фармацевтическое средство применимо для предупреждения или лечения указанных патологических состояний, и где указанное фармацевтическое средство содержит одно или большее количество соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении. Упаковочный материал, этикетка и листок-вкладыш соответствует или напоминает то, что обычно рассматривают, как стандартный упаковочный материал, этикетки и листки-вкладыши для фармацевтических средств, обладающих такой же областью применения.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, получают по методикам, которые общеизвестны и знакомы специалисту в данной области техники. Как фармацевтические композиции, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (= активные соединения) используют по отдельности или, в частности, в комбинации с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами и/или эксципиентами, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, капсул, каплет, суппозиториев, пластырей (например, в виде TTS), эмульсий, суспензий, гелей или растворов, содержание активного соединения предпочтительно составляет от 0,1 до 95% и при подходящем выборе вспомогательных веществ и/или эксципиентов, вводимой фармацевтической формы (например, формы отложенного высвобождения или кишечнорастворимой формы) превосходно подходят для активного соединения и/или обеспечения начала действия.

Специалисту в данной области техники известны вспомогательные вещества, носители, эксципиенты, разбавители, носители или вспомогательные компоненты, которые в соответствии с его экспертной подготовкой являются подходящими для искомых фармацевтических препаратов, препаратов или композиций. В дополнение к растворителям можно использовать гелеобразователи, основы мазей и другое активное соединение эксципиенты, например, антиоксиданты, диспергирующие средства, эмульгаторы, консерванты, солюбилизаторы, красители, комплексообразующие реагенты или стимуляторы проницаемости.

В зависимости от конкретного заболевания, подвергающегося лечению или предупреждению, дополнительные терапевтически активные средства, которые обычно вводят для лечения или предупреждения этого заболевания, необязательно можно вводить совместно с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или предупреждения конкретного заболевания, известны, как подходящие для заболевания, подвергающегося лечению.

В другом объекте настоящего изобретения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или соли или сольваты указанных соединений формулы (I) можно объединить со стандартными терапевтическими средствами, которые обычно используют для лечения патологических состояний, описанных в настоящем изобретении.

Специалисту в данной области техники в соответствии с его экспертной подготовкой известны полная суточная доза(ы) и вводимая форма (формы) дополнительного терапевтического средства (средств), вводимого совместно. Указанная полная суточная доза(ы) может меняться в широком диапазоне. При практическом осуществлении настоящего изобретения и в зависимости от подробностей, характеристик или назначения, указанного выше, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинированной терапии по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно (например, в виде объединенных разовых дозированных форм, в виде отдельных разовых дозированных форм или последовательных разовых дозированных форм, в виде фиксированных или нефиксированных комбинаций, в виде набора компонентов или в виде смесей) с одним или большим количеством стандартных лекарственных средств, в частности, известных в данной области техники химиотерапевтических или направленных противораковых средств, таких как указанные выше.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является комбинация или фармацевтическая композиция, содержащая первый активный ингредиент, которым является соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, второй активный ингредиент, которым является известное в данной области техники стандартное лекарственное средство для патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, и необязательно фармакологически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент для проводимого по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно применения в терапии в любом порядке, например, для лечения, предупреждения или облегчения у пациента патологических состояний, описанных в настоящем изобретении. В этом контексте, настоящее изобретение также относится к комбинации, содержащей первый активный ингредиент, которым является по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и второй активный ингредиент, которым является по меньшей мере одно известное в данной области техники стандартное лекарственное средство для патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, для проводимого по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно применения в терапии, например, в терапии заболеваний, указанных в настоящем изобретении.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении может означать фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или набор компонентов. "Фиксированная комбинация" определяется, как комбинация, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся вместе в одной дозированной форме или в одном объекте. Одним примером "фиксированной комбинации" является

фармацевтическая композиция, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся в смеси для одновременного введения, например, в препарате. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся в одной единице без смешивания.

"Набор компонентов" определяется, как комбинация, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся более, чем в одной единице. Одним примером "набора компонентов" является комбинация, где указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент содержатся по отдельности. Компоненты набора компонентов можно вводить по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно.

Первый и второй активный ингредиент комбинации или набора компонентов, предлагаемого в настоящем изобретении, могут быть представлены в виде отдельных препаратов (т. е. независимо друг от друга), которые затем объединяют для применения по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно в комбинированной терапии; или упаковывают и предоставляют вместе в качестве отдельных компонентов упаковки комбинации для применения по отдельности, последовательно, одновременно или поочередно в комбинированной терапии. Типы фармацевтического препарата первого и второго активного ингредиента комбинации или набора компонентов, предлагаемого в настоящем изобретении, могут быть сходными, т. е. оба ингредиента готовят, как отдельные таблетки или капсулы, или могут быть разными, т. е. подходящими для разных вводимых форм, таких как например, когда один активный ингредиент готовят в виде таблетки или капсулы и другой готовят, например, для внутривенного введения. Количества первого и второго активного ингредиента комбинаций, композиций или наборов, предлагаемых в настоящем изобретении, может вместе составлять терапевтически эффективное количество для лечения, профилактики или облегчения патологического состояния, описанного в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является способ совместного терапевтического лечения патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий раздельное, последовательное, одновременное введение фиксированного или нефиксированного, терапевтически эффективного и переносимого количества одного или большего количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении и терапевтически эффективное и переносимое количество одного или большего количества известных в данной области техники терапевтических средств для патологических состояний, описанных в настоящем изобретении, указанному пациенту.

Рекомендации и заявления относительно применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния в общей и конкретных формах также относятся к соответствующим способам лечения указанного заболевания

или патологического состояния, указанный способ включает введение терапевтически эффективного и переносимого количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в нем субъекту, композиций, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения указанного заболевания или патологического состояния, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для применения для лечения указанного заболевания или патологического состояния, и наоборот.

Для получения фармацевтических композиций, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (= активные соединения) по отдельности смешивают с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами и дополнительно обрабатывают и получают подходящие фармацевтические препараты. Подходящими фармацевтическими препаратами являются, например, порошки, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели или растворы. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, получают по общеизвестным методикам.

Дозы активных соединений используются в обычных количествах. Таким образом формы для местного применения (такие как мази) содержат активные соединения в концентрации, составляющей, например, от 0,1 до 99%. Обычная доза в случае системной терапии (пероральное введение) составляет от 0,3 до 30 мг/кг в сутки, при внутривенном введении от 0,3 до 30 мг кг/ч. Выбор оптимального режима введения и длительности лечения, в особенности оптимальной дозы и типа введения активных соединений, необходимых в каждом случае, может определить специалист в данной области техники на основании его экспертной подготовки.

Класс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, применим для разработки лекарственных средств, подходящих для лечения аутоиммунных или вирусных заболеваний и хронического воспаления или, чаще для лечения заболеваний, при которых благоприятно ингибирование DHODH. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения таких заболеваний, как ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия. Более предпочтительно, если заболевание выбрано из группы, состоящей из следующих: реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительная болезнь кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

Класс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, применим для лечения

вирусных заболеваний, в особенности острых вирусных инфекций, выбранных из группы, состоящей из следующих: коронавирусные инфекции, COVID-19, SARS, инфлюэнца/грипп (и птичий грипп), HIV/Aids, ветряная оспа, цитомегаловирус, лихорадка денге, краснуха, вирусная пузырчатка полости рта и конечностей, инфекции хантавирусом, все формы гепатита, лихорадка Ласса, инфекции вирусом, вызывающим "марбургскую болезнь", корь, менингит, MERS-CoV, свинка, инфекции норовирусом, инфекции вирусом простого герпеса, натуральная оспа, инфекции ротавирусом, инфекции вирусом Эбола, инфекции вирусом полиомиелита, инфекции риновирусом, парагриппозные инфекции, инфекции RSV, инфекции HCMV и инфекции вирусом Банна. Наиболее подходящими являются COVID-19, инфлюэнца/грипп и инфекции риновирусом, наиболее подходящим является COVID-19. Следует понимать, что в их число входят и мутированные формы вирусов (например, SARS-CoV-2).

Комбинированная или поочередная терапия

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, можно вводить в соответствии с современными стандартами лечения пациентов, или в комбинации или поочередно с любым другим соединением или средством, которое представитель здравоохранения считает благоприятным для пациента. Комбинированная и/или поочередная терапия может быть терапевтической, дополнительной или паллиативной.

Особенно предпочтительна комбинированная или поочередная терапия для лечения вирусных инфекций, в особенности Covid-19:

установлено, что высокие уровни цитокина интерлейкина-6 (IL-6) является предшественником нарушения дыхания и смерти у пациентов с COVID-19. Для лечения усиления иммунного ответа, который может вызвать цитокиновый шторм, пациентам можно вводить моноклональные антитела против IL-6, фармацевтический ингибитор или деструктор белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-6 и также с белком, который опосредует разрушение. Примеры антител включают тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб, олокизумаб и клазакизумаб. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации или поочередно с тоцилизумабом или сарилумабом. Дополнительные неограничивающие примеры иммуносупрессорных лекарственных средств, используемых для лечения гиперреагирующей иммунной системы, включают ингибиторы киназы Janus (тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб); ингибиторы кальциневрина (циклоспорин), такролимус, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) и ингибиторы IMDH (азатиоприн). Дополнительные антитела и биологические средства включают абатацепт, адалимумаб, анакинра, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, иксекизумаб, натализумаб, ритуксимаб, секукинумаб, тоцилизумаб, устекинумаб, ведолизумаб, базиликсимаб и даклизумаб.

IL-1 блокирует выработку IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Пациентов с COVID иногда лечат средствами против IL-1 для уменьшения гиперовоспалительного

ответа, например, путем внутривенного введения анакинра. Средствами против IL-1 обычно могут быть, например, направленные моноклональные антитела, фармацевтический ингибитор или деструктор белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-1 и также с белком, который опосредует разрушение.

У пациентов с COVID часто развивается вирусная пневмония, которая может привести к бактериальной пневмонии. У пациентов с тяжелым COVID-19 также может возникнуть сепсис или "септический шок". Лечение бактериальной пневмонии, вторичной после COVID, или сепсиса включает введение антибиотиков, например, макролидного антибиотика, включая азитромицин, кларитромицин, эритромицин или рокситромицин. Дополнительные антибиотики включают амоксициллин, доксициклин, цефалексин, ципрофлоксацин, клиндамицин, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм, амоксициллин, клавуланат или левофлоксацин. В одном варианте осуществления это соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации или поочередно с антибиотиком, например, азитромицином. Некоторые из этих антибиотиков, такие как азитромицин, независимо обладают противовоспалительной способностью. Такие лекарственные средства можно использовать как противовоспалительные средства для пациентов с COVID и они оказывают лечебное воздействие при вторичных бактериальных инфекциях.

Характерной особенностью при лечении пациентов, инфицированных посредством COVID-19, является необходимость относительно длительного седативного эффекта, если пациентам необходима искусственная вентиляция легких, которая может требоваться в течение до 5, 10 или даже 14 дней или более. В случае непрерывной боли во время этого лечения можно последовательно добавлять анальгетики и в случае непрерывного состояния тревоги можно последовательно добавлять седативные средства. Неограничивающие примеры анальгетиков включают ацетаминофен, кетамин и PRN опиоиды (гидроморфон, фентанил и морфин). Неограничивающие примеры седативных средств включают мелатонин, атипичные антипсихотические средства с преимущественно седативным действием (оланзапин, кветиапин), пропофол или дексмететомидин, галоперидол и фенobarбитал. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат или полиморф вводят в комбинации или поочередно с обезболивающим средством, таким как ацетаминофен, кетамин, гидроморфон, фентанил или морфин. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат или полиморф вводят в комбинации или поочередно с седативным средством, таким как мелатонин, оланзапин, кветиапин, пропофол, дексмететомидин, галоперидол или фенobarбитал.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с ингибитором протеазы, таким как PF-07304814, PF-00835231, PF-07321332 (нирматрелвир), лопинавир

или ритонавир. В одном более специальном варианте осуществления ингибитором протеазы является PF-07321332 (нирматрелвир).

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с модулятором репликации RNA, таким как N4-гидроксицитидин, или также можно вводить его пролекарство. В одном специальном варианте осуществления модулятором репликации RNA является пролекарство N4-гидроксицитидина, описанное в WO 2019/113462. В одном более специальном варианте осуществления модулятором репликации RNA является молнупиравир.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с галофугином или его энантиомером, таутомером, сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с дипиридамолом или его сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с гемцитабином или его сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с AT-527 (RO7496998) или его сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

Дополнительные лекарственные средства, которые можно использовать для лечения пациента с COVID, включают, но не ограничиваются только ими аспирин, колхицин, диметилфумарат, акалабрутиниб, фавипиравир, финголимод, метилпреднизолон, бевацизумаб, тоцилизумаб, умифеновир, лозартан и комбинация моноклональных антител REGN3048 и REGN3051 или рибавирин. Любые из этих лекарственных средств или вакцины можно использовать в комбинации или поочередно с активным соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, для лечения восприимчивой к ним вирусной инфекции.

В одном варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с лечением противокоронавирусной вакциной, включая, но не ограничиваясь только ими, mRNA-1273 (Moderna), AZD-1222 (AstraZeneca и University of Oxford), BNT162b2 (BioNTech), CoronaVac (Sinovac), NVX-CoV 2372 (NovoVax), SCB-2019 (Sanofi и GSK), ZyCoV-D (Zydus Cadila) и CoVaxin (Bharat Biotech). В другом варианте осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в эффективном количестве в комбинации с пассивной терапией антителами или терапией плазмой выздоравливающих.

SARS-CoV-2 постоянно мутирует и это значительно увеличивает вирулентность и скорости распространения. Резистентные к лекарственному средству варианты вирусов могут появляться после пролонгированного лечения противовирусным средством.

Резистентность к лекарственному средству можно возникать вследствие мутации гена, который кодирует фермент, использующийся при репликации вируса. Эффективность лекарственного средства по отношению к инфекции RNA-вирусом в некоторых случаях можно пролонгировать, дополнить или восстановить путем введения соединения в комбинации или поочередно с другим и, возможно, даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, которые вызывают другую мутацию или действуют не по такому пути, как основное лекарственное средство. Вариант известного вируса может представлять собой вирус, содержащий в геноме вируса одну или большее количество нуклеотидных мутаций по сравнению с известным вирусом, например по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100, 200, 300 или даже большее нуклеотидных мутаций. Мутации могут представлять собой делецию, вставку или замещение нуклеотида. В некоторых случаях может содержать не более 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% генома вируса, отличающегося от генома известного вируса.

Альтернативно, фармакокинетику, биораспределение, период полувыведения или другой параметр лекарственного средства можно изменить с помощью такой комбинированной терапии (которая может включать поочередную терапию, если она считается целесообразной).

Примеры других терапевтических средств, которые можно объединять с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, сольватом соли, гидратом или полиморфом и вводить по отдельности или в одной фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются только ими:

- (1) Ингибитор протеазы;
- (2) Ингибитор полимеразы (например, гемцитабин);
- (3) Ингибитор аллостерической полимеразы;
- (4) Интерферон альфа-2а, который может быть пэгилирован или изменен другим образом, и/или рибавирин;
- (5) Не основанный на субстрате ингибитор;
- (6) Ингибитор геликазы;
- (7) Ингибитор примазы-геликазы;
- (8) Антисмысловый олигодезоксинуклеотид (S-ODN);
- (9) Аптамер;
- (10) Резистентный к нуклеазе рибозим;
- (11) iRNA, включая microRNA и SiRNA;
- (12) Антитела, частичные антитела или доменные антитела к вирусу;
- (13) Вирусный антиген или частичный антиген, который индуцирует ответ антител хозяина;
- (14) NOD-, LRR- и содержащий пириновый домен белок 3 (NLRP3);
- (15) Ингибитор глутамилпролил-tRNA синтетазы (например, галофугинон);
- (16) Ингибитор равновесного нуклеозидного переносчика (ENT) (например, дипиридамо́л);

(17) Другие ингибиторы DHODH (например, брехинар, терифлуномид, лефлуномид, PTC299, MEDS433, AG-636, ASLAN003, JNJ-74856665, RP7214, PP-001 и BAY2402234).

Следует понимать, что в зависимости от природы химических материалов, используемых в синтезе, происходят некоторые колебания изотопного состава в синтезированных соединениях. Таким образом, полученный видофлудимус (и другие соединения формулы (I), специфически замещенные дейтерием) будет естественным образом содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода и углерода мала и незначительна по сравнению со степенью замещения стабильными изотопами соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. См., например, *Comp. Biochem. Physiol.* 1998;119A:725.

Термин "коэффициент изотопного обогащения" в конкретном положении, обычно занятом водородом, означает отношение содержания дейтерия в этом положении к природному содержанию дейтерия в этом положении. Например, коэффициент изотопного обогащения, равный 3500, означает, что количество дейтерия в конкретном положении в 3500 раз больше природного содержания дейтерия или что 52,5% соединений содержат дейтерий в конкретном положении (т. е. 52,5% дейтерия включено в это положение). Содержание дейтерия в мировом океане составляет примерно один атом на 6500 атомов водорода (примерно 154 частей на миллион (част./млн)). Таким образом, дейтерий составляет примерно 0,015% (0,030 мас.%) от всех атомов водорода, содержащихся в мировом океане; содержание немного меняется при переходе от одного типа природной воды к другому.

Если конкретное положение в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении (например, соединении, описываемом формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в названии или структуре указано, как содержащее водород или дейтерий, следует понимать, что в этом положении может находиться водород при природном содержании или оно может быть обогащено дейтерием с коэффициентом изотопного обогащения, равным, например, не менее 835 (включение 12,5% дейтерия), не менее 1670 (включение 25% дейтерия), не менее 3500 (включение 52,5% дейтерия), не менее 4500 (включение 67,5% дейтерия), не менее 5000 (включение 75% дейтерий), не менее 5500 (включение 82,5% дейтерия), не менее 6000 (включение 90% дейтерия), не менее 6333,3 (включение 95% дейтерия), не менее 6466,7 (включение 97% дейтерия), не менее 6600 (включение 99% дейтерия) или не менее 6633,3 (включение 99,5% дейтерия).

Если конкретное положение в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении (например, соединении, описываемом формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в названии или структуре указано, как содержащее "H" или "водород", следует понимать, что в этом положении может находиться водород с природным изотопным составом.

Если конкретное положение в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении (например, соединении, описываемом формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в названии или структуре указано, как содержащее "D" или "дейтерий", следует понимать, что в этом положении может находиться дейтерий при содержании, которое не менее, чем в 3340 раз больше природного содержания дейтерия, которое составляет 0,015% (т. е. включение не менее 50,1% дейтерия), не менее, чем в 3500 раз больше природного содержания дейтерия (включение 52,5% дейтерия), не менее, чем в 4500 раз больше природного содержания дейтерия (включение 67,5% дейтерия), не менее, чем в 5000 раз (включение 75% дейтерия), не менее, чем в 5500 раз больше природного содержания дейтерия (включение 82,5% дейтерия), не менее, чем в 6000 раз больше природного содержания дейтерия (включение 90% дейтерия), не менее, чем в 6333,3 раз больше природного содержания дейтерия (включение 95% дейтерия), не менее, чем в 6466,7 раз больше природного содержания дейтерия (включение 97% дейтерия), не менее, чем в 6600 раз больше природного содержания дейтерия (включение 99% дейтерия) или не менее, чем в 6633,3 раз больше природного содержания дейтерия (включение 99,5% дейтерия).

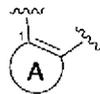
Степень включения дейтерия можно определить с помощью количественного анализа с использованием целого ряда обычных методик, таких как масс-спектроскопия (площадь пика) или путем количественной оценки остаточных сигналов $^1\text{H-NMR}$ конкретного дейтерированного положения по сравнению с сигналами внутренних стандартов или сигналов других недейтерированных ^1H соединения.

Если в химическом названии или структуре не указано, что конкретное положение в соединении, обычно занятое водородом, изотопно обогащено, следует понимать, что конкретное положение занято водородом при его естественном содержании. Например, термин "фенил" или



без какого-либо дополнительного указания на изотопное обогащение показывает, что все атомы водорода находятся при его естественном содержании.

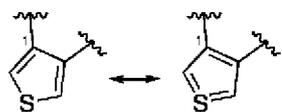
Если кольцо А является частично насыщенным циклом, двойная связь в кольце А



находится в изображенном положении:

. В случае, если кольцо А является 5-

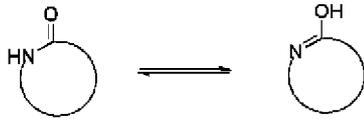
членным гетероарильным кольцом, то двойная связь входит в делокализованную π -систему и оно может существовать в мезомерных формах. Примером являются следующие



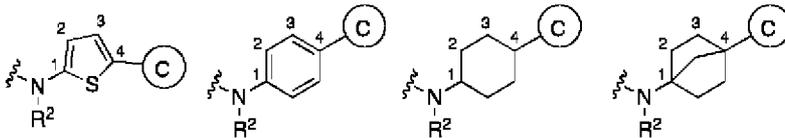
мезомерные формы тиофена:

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, частично могут

обладать таутомерией. Например, если гетероароматическая группа, содержащая атом азота в кольце, замещена гидроксигруппой по атому углерода, соседнему с атомом азота, может наблюдаться следующая таутомерия:



Термин "1,4-ориентация" (такая как указанная для кольца В) означает специфическое относительное положение двух заместителей в одном кольце и что в кольце для заместителей имеется по меньшей мере одна возможность того, что между двумя заместителями в кольце, присоединенном к кольцевой системе, находятся 4 атома:



Термин "соединение" при указании любого соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая соединение, описываемое формулой (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, означает набор молекул, обладающих одинаковыми химическими структурами с тем отличием, что может быть разный изотопный состав атомов водорода, образующих молекулы. Относительные содержания изотопов в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, зависят от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, использованных для получения соединения, и эффективность включения дейтерия на разных стадиях синтеза, использованных для получения соединения.

"D" и "d" оба обозначают дейтерий. "H" означает водород.

"Замещение дейтерием" означает замену одного или большего количества атомов водорода на соответствующее количество атомов дейтерия.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем изобретении, также описывает дейтерированные соединения, содержащие дополнительное количество изотопно меченых атомов. Примеры дополнительных изотопов, которые можно включить в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают дополнительные изотопы водорода (т. е. тритий или ^3H), а также изотопы углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь только ими ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Настоящее изобретение дополнительно включает разные изотопно меченые соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно меченые соединения можно использовать в исследованиях метаболизма, кинетики реакций, методиках детектирования или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях или радиоактивного лечения пациентов.

Галоген выбран из группы, состоящей из следующих: фтор, хлор, бром и йод, более предпочтительно фтор или хлор и наиболее предпочтительно фтор.

В контексте настоящего изобретения "C₁₋₄-алкил" означает предпочтительно насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, которая может обладать линейной или разветвленной цепью. Их примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. Предпочтительным является C₁₋₃-алкил, такой как метил, этил, пропил и изопропил, наиболее предпочтительным является метил. Термин "алкил" сам по себе или в качестве части другого заместителя, например, галоген-C₁₋₄-алкил, если не указано иное, также включает производные алкила, подробнее определенные ниже, как "ненасыщенный алкил". Ненасыщенная алкильная группа является включающей одну или большее количество двойных связей или тройных связей. Предпочтительными ненасыщенными алкильными заместителями являются винил, 2-пропенил или проп-2-ин-1-ил.

В контексте настоящего изобретения термин "C₁₋₄-алкил, содержащий в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием" включает, но не ограничивается только ими следующие остатки: -CD₃, -CH₂D, -CHD₂, CD₃CH₂(CH₂)_n-, CD₃CH₂(CHD)_n-, CD₃CH₂(CD₂)_n-, CH₂DCH₂(CH₂)_n-, CH₂DCH₂(CHD)_n-, CH₂DCH₂(CD₂)_n-, CHD₂CH₂(CH₂)_n-, CHD₂CH₂(CHD)_n-, CHD₂CH₂(CD₂)_n-, CD₃CHD(CH₂)_n-, CD₃CHD(CHD)_n-, CD₃CHD(CD₂)_n-, CH₂DCHD(CH₂)_n-, CH₂DCHD(CHD)_n-, CH₂DCHD(CD₂)_n-, CHD₂CHD(CH₂)_n-, CHD₂CHD(CHD)_n-, CHD₂CHD(CD₂)_n-, CH₃CHD(CH₂)_n-, CH₃CHD(CHD)_n-, CH₃CHD(CD₂)_n-, CD₃CD₂(CH₂)_n-, CD₃CD₂(CHD)_n-, CD₃CD₂(CD₂)_n-, CH₂DCD₂(CH₂)_n-, CH₂DCD₂(CHD)_n-, CH₂DCD₂(CD₂)_n-, CHD₂CD₂(CH₂)_n-, CHD₂CD₂(CHD)_n-, CHD₂CD₂(CD₂)_n-, CH₃CD₂(CH₂)_n-, CH₃CD₂(CHD)_n-, CH₃CD₂(CD₂)_n-, где n является целым числом, равным от 0 до 2, и CH₃CH₂(CHD)_m-, CH₃CH₂(CD₂)_m-, где m является целым числом, равным от 1 до 2, а также -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂ и -C(CD₃)₃. Предпочтительными C₁₋₂-алкилами, содержащими дейтерий, являются -CD₃ и -CD₃CD₂, наиболее предпочтительным является -CD₃.

"C₀₋₆-алкилен" показывает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Кроме того, в контексте настоящего изобретения, "C₀-алкилен" означает связь, а C₁-алкилен означает метиленовый мостик, C₂-алкилен означает этиленовый мостик или метилзамещенный метиленовый мостик и др. В контексте настоящего изобретения, C₀₋₆-алкилен предпочтительно означает связь, метиленовую группу, этиленовую группу или пропиленовую группу. Термин "алкилен", если не указано иное, также включает ненасыщенную двухвалентную цепь, если это является подходящим (т. е. возможно, "C₂₋₆-алкилен"). Типичным примером ненасыщенного C₄-алкилена является -CH₂-CH=CH-CH₂-.

Термин "фтор-C₁₋₄-алкил" или "О-фтор-C₁₋₄-алкил" соответственно означает, что один или большее количество атомов водорода в алкильной цепи замещены одним или большим количеством атомов фтора. Предпочтительными являются CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃. Более предпочтительным его примером является образование группы -CF₃.

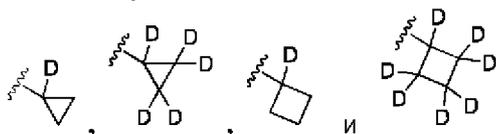
Аналогичное относится к "галоген-С₁₋₄-алкилу" или "О-галоген-С₁₋₄-алкилу", которые означает, что один или большее количество атомов водорода в алкильной цепи замещены одним или большим количеством атомов галогенов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: фтор, хлор, бром и йод.

В контексте настоящего изобретения термин "фтор-С₁₋₄-алкил, содержащий в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием" означает, что во фтор-С₁₋₄-алкиле, содержащем один или большее количество атомов водорода, один или большее количество атомов водорода могут быть замещены атомом (атомами) фтора и образовать то, что описано выше термином "С₁₋₄-алкил, содержащий в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием". Следует понимать, что фтор-С₁₋₄-алкил также может быть полностью фторированным. Предпочтительными являются фтор-С₁₋₂-алкил, содержащий дейтерий, такой как CDF₂, CD₂CF₃ и CD₂CF₂D. Наиболее предпочтительным является CDF₂.

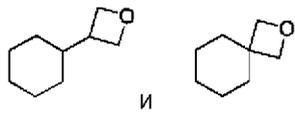
"3- - 10-Членная циклоалкильная" группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, где каждым из атомов, образующих кольцевую систему (т. е. скелетных атомов) является атом углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октанил, спиро[3.3]гептил, бицикло[2.2.1]гептил, адамантил и пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октил. Поэтому, 3- - 6-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно- би- или спироциклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов углерода, а 5- - 8-членный циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, или спироциклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 8 атомов углерода.

Термин "3- - 6-членный циклоалкил" включает, но не ограничивается только ими циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.0]пентил и спиро[2,3]гексанил. Более предпочтительным является циклопропил или циклобутил.

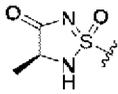
Термин "С₃₋₄-циклоалкил, содержащий в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием" включает, но не ограничивается только ими, следующие остатки:



Циклоалкильная или гетероциклическая группа может быть присоединена связью или спироциклически, например, если циклогексан замещен гетероциклоалкильной группой оксетаном, возможны следующие структуры:



"3- - 10-Членный гетероциклоалкильная, группа содержащая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S" означает насыщенное или частично ненасыщенное 3- - 10-членное углеродное моно-, би-, спиро- или полициклическое кольцо, где 1, 2, 3 или 4 атомов углерода заменены с помощью 1, 2, 3 или 4 гетероатомов соответственно где гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N, O или S. Гетероатом серы в кольце также можно окислить в S=O или SO₂. Атом углерода в кольце также можно окислить в C=O. Их примеры включают эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинилтетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 6-азабицикло[3.2.1]октанил. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода, азота (например, в морфолине или пиперидине) или серы. Примером присоединенного через атом S гетероциклоалкила является циклический сульфонидамирид



Термин "3- - 6-членный гетероциклоалкил" включает, но не ограничивается только ими эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксаспиро[3.3]гептил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил и т. п.

"6- или 10-Членный арил" означает фенил или нафтил.

"5- - 10-Членный гетероарил, содержащий от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S" означает 5- - 10-членную моно- или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему (в настоящей заявке также называется гетероарилом), содержащую до 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Он также означает бициклическую кольцевую систему, где гетероатом(ы) может содержаться в одном или обоих кольцах, включая мостиковые атомы. Их примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил-1,5-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил и пиазоло[1,5-а]пиримидинил. Атом азота или серы гетероарильной системы также необязательно может быть окислен с образованием соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида.

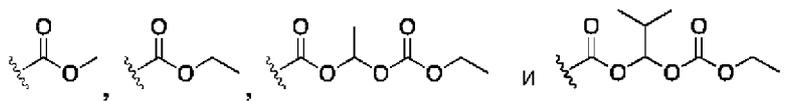
"5-Членный гетероарил" означает моноциклическую ароматическую кольцевую

систему, содержащую до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: N, O и S. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил и оксазолил. Гетероатом серы в кольце также можно окислить в S=O или SO₂.

5-Членная гетероциклопентенильная группа означает частично ненасыщенное 5-членное углеродное моноциклическое кольцо, где 1 или 2 атомов углерода заменены с помощью 1 или 2 гетероатомов соответственно где гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: N, O и S. Их примеры включают 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил или 2,5-дигидро-1H-пиррол. Гетероатом серы в кольце также можно окислить в S=O или SO₂.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в зависимости от своей структуры могут существовать в таутомерных или стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Поэтому настоящее изобретение также включает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и соответствующие их смеси. Стереоизомерно однородные компоненты можно выделить известным образом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Термин "диастереомер" означает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга и не налагаются друг на друга. Термин "энантиомер" означает каждую индивидуальную оптически активную форму соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, обладающую оптической чистотой или энантиомерным избытком (определенным по методикам, стандартным в данной области техники), составляющим не менее 80% (т. е. не менее 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно не менее 90% и более предпочтительно не менее 98%. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме пролекарства соединения. "Пролекарство" означает производное, которое превращается в соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, по реакции с ферментом, кислотой желудочного сока и т. п. при физиологических условиях в живом организме, например, путем окисления, восстановления, гидролиза и т. п., каждый из которых протекает ферментативно. Другими примерами пролекарства являются соединения, где карбоксигруппа в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, например, превращается в алкиловый, ариловый, арилалкиленовый, аминный, холиновый, ацилоксиалкиловый, 1-((алкоксикарбонил)окси)-2-алкиловый или линолеиловый сложный эфир. Типичными структурами пролекарств карбоновых кислот являются



Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые содержат кислые группы, могут образовать эти соли и

их можно использовать в контексте настоящего изобретения, например, в виде соли щелочного металла, соли щелочноземельного металла или соли аммония. Конкретные примеры таких солей включают натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соответствующие соли можно получить по обычным методикам, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем их введения во взаимодействие с органическим или неорганическим основанием в растворителе или диспергирующем средстве, или обмена катионами с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые вследствие низкой физиологической совместимости прямо не являются подходящими для применения в лекарственных средствах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержаться в форме сольватов, таких как те, которые включают сольватационную воду, или фармацевтически приемлемых сольватов, например, со спиртами, в частности, с этанолом. Стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя связано нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, то "сольват" представляет собой "гидрат". Следует понимать, что "фармацевтически приемлемые соли" необязательно дополнительно могут включать "сольват".

Термин "полиморф" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическую форму соединения или его соли, гидрата или сольвата в конкретной кристаллической упаковке. Все полиморфы обладают одинаковым элементным составом. Термин "кристаллическая" при использовании в настоящем изобретении означает твердофазную форму, которая состоит из упорядоченных структурных единиц. Разные кристаллические формы одного и того же соединения или его соли, гидрата или сольвата, образуются вследствие разной упаковки молекул в твердом состоянии, что приводит к кристаллам разными симметрией и/или параметрами элементарной ячейки. Разные кристаллические формы обычно обладают разными рентгенограммами, инфракрасными спектрами, температурами плавления, плотностями, твердостями, формой кристаллов, оптическими и электрическими характеристиками, стабильностями и растворимостями.

Термин "эффективное количество" включает количество соединения, которое при введении достаточно для предупреждения развития или некоторого облегчения, одного или большего количества симптомов нарушения, заболевания или патологического состояния, подвергающегося лечению. Термин "эффективное количество" также означает количество соединения, которое достаточно для проявления биологического или медицинского ответа клетки, ткани, системы, животного или человека, которое ожидает исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" означает любого

представителя царства животных, включая людей. В некоторых вариантах осуществления "субъект" означает человека на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления "субъект" означает пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления "субъект" означает не являющихся людьми животных. В некоторых вариантах осуществления не являющееся человеком животное представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата или свинью). В некоторых вариантах осуществления субъекты включают, но не ограничиваются только ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб или червей. В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть трансгенное животное, полученное с помощью генной инженерии животное или клон.

Неожиданно было установлено, что дейтерированные соединения, подробно описанные в настоящем изобретении, обладают большей стабильностью в микросомах и улучшенными фармакокинетическими характеристиками у крыс и мышей. Дополнительные подробности приведены в следующем разделе, посвященном примерам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить, как описано в WO2003/006425 и WO2004/056797 (и цитированной в них литературе) путем использования подходящих дейтерированных структурных блоков или путем обмена водород-дейтерий (например, Synthesis 2019;51:1319 или Angew. Chem. Int. Ed. 2018;57:3022).

Аббревиатуры

DBU: 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DMSO: диметилсульфоксид

drpf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EA: этилацетат

FCC: флэш-хроматография на силикагеле

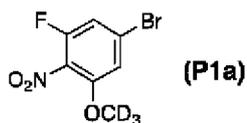
PE: петролейный эфир

rt: комнатная температура (20±4°C)

Экспериментальный раздел

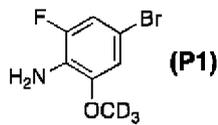
Пример получения P1:

Стадия 1: 5-Бром-1-фтор-3-(метокси-d3)-2-нитробензол (P1a)



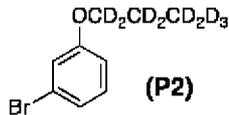
5-Бром-1,3-дифтор-2-нитробензол можно обработать с помощью CD₃OD в КОН аналогично тому, как описано в WO2018/059314, и получить искомое соединение P1a.

Стадия 2: 4-Бром-2-фтор-6-(метокси-d3)анилин (P1)



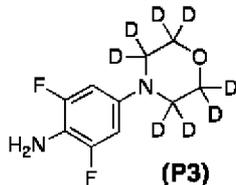
Соединение P1a можно обработать гидразингидратом и никелем Ренея в качестве катализатора аналогично тому, как описано в WO2018/059314, и получить искомое соединение P1.

Пример получения P2: 1-(3λ⁶-Пропокси-d₉)-3-бромбензол (P2)



Соединение P2 можно получить по реакции 1-йод-3λ⁶-пропана-1,1,2,2,3,3,3,3,3-d₉ с 3-бромфенолом и карбонатом калия в DMF.

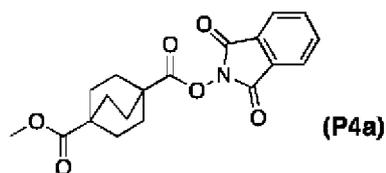
Пример получения P3: 2,6-Дифтор-4-(морфолино-d₈)анилин (P3)



По реакции трет-бутил-(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамата с морфолином-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ с использованием диацетата палладия, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила и трет-бутоксиды калия в толуоле в течение 14 ч при 60°C аналогично тому, как описано в WO2008/018426, искомое соединение P3 можно получить после удаления защитной группы Boc с помощью 4 н. HCl в диоксане и водной обработки в щелочной среде.

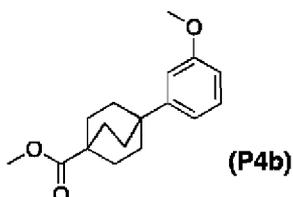
Пример получения P4:

Стадия 1: 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-метил бицикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилат (P4a)



4-(Метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту вводили в реакцию сочетания с фталимидом с использованием дициклогексилкарбодиимида и 4-(диметиламино)пиридина в качестве катализатора в CH₂Cl₂ при КТ.

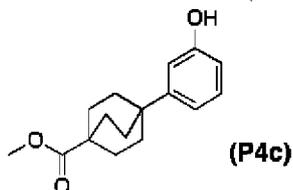
Стадия 2: Метил-4-(3-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (P4b)



Соединение P4a вводили в реакцию сочетания с бис(3-метоксифенил)цинком с

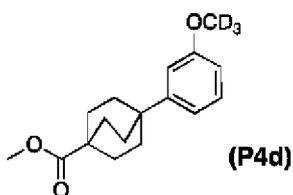
использованием 1,2-бис(дифенилфосфино)бензол и ацетилацетоната железа(III) ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) в качестве катализатора аналогично тому, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2016;138:11132, и получали искомое соединение P4b.

Стадия 3: Метил-4-(3-гидроксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (P4c)



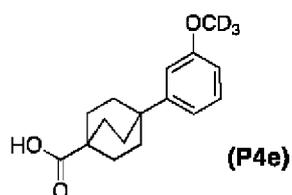
Соединение P4b обрабатывали с помощью VBr_3 в CH_2Cl_2 при температуре от -78°C до rt и получали искомое соединение P4c.

Стадия 4: Метил-4-(3-(метокси-d3)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (P4d)



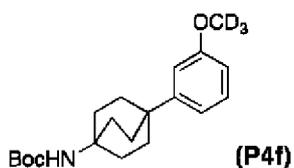
Соединение P4c алкилировали с помощью CD_3I аналогично тому, как описано в примере 2, стадия 2, и получали искомое соединение P4d.

Стадия 5: 4-(3-(Метокси-d3)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота (P4e)



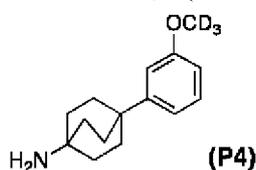
Соединение P4d омыляли и получали искомое соединение P4e.

Стадия 6: трет-Бутил-(4-(3-(метокси-d3)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (P4f)



Соединение P4e обрабатывали с помощью дифенилфосфорилизида, Voc_2O и NEt_3 в трет-бутаноле при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч аналогично тому, как описано в WO2016/045587, и получали искомое соединение P4f.

Стадия 7: 4-(3-(Метокси-d3)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-амин (P4)

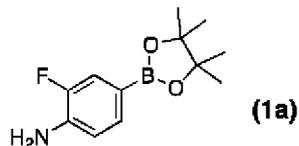


Соединение P4e обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане и получали P4 после

водной обработки в щелочной среде.

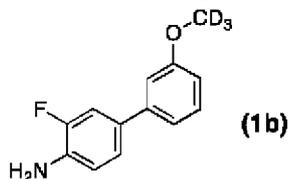
Пример 1:

Стадия 1: 2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1a)



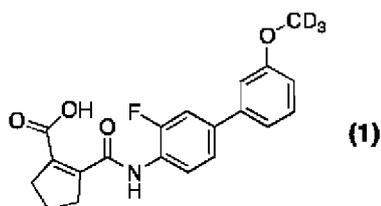
К раствору 4-бром-2-фторанилина (4,00 г, 21,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли бис(пинаколято)дифторид (5,38 г, 21,2 ммоль), KOAc (6,23 г, 63,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (776 мг, 1,1 ммоль), затем смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, охлаждали до гт, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=8:1) и получали соединение 1a в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-Фтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-4-амин (1b)



К раствору соединения 1a (800 мг, 3,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 1-бром-3-(метокси-d₃)бензол (638 мг, 3,36 ммоль), Na₂CO₃ (1,07 г, 10,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (124 мг, 0,17 ммоль) и затем смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до гт, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 1b в виде масла.

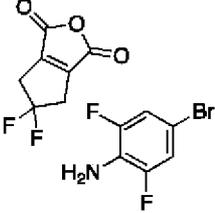
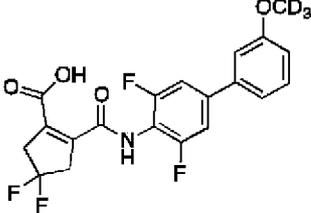
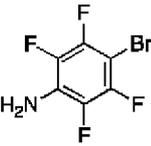
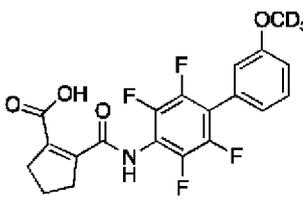
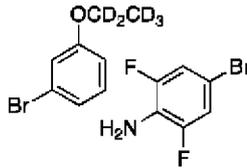
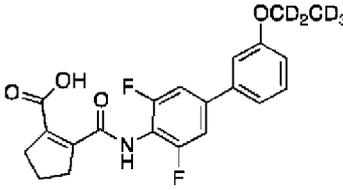
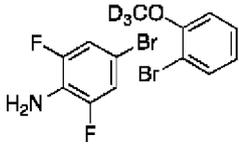
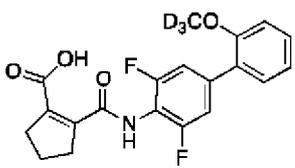
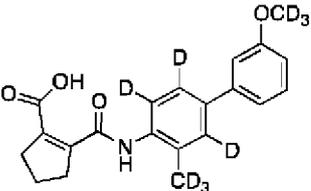
Стадия 3: 2-((3-Фтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (1)

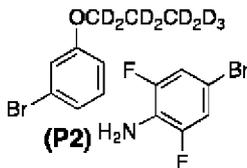
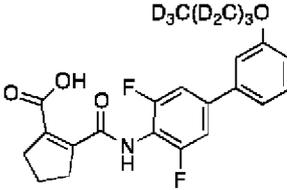
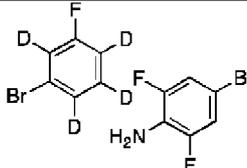
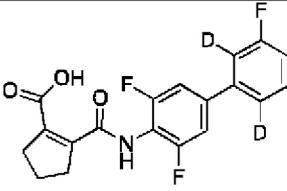
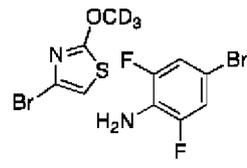
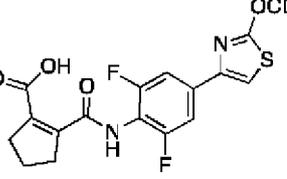
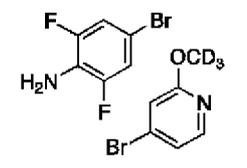
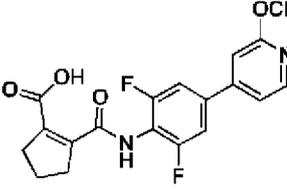
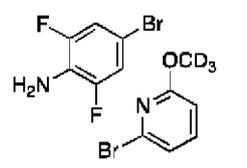
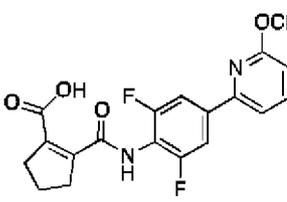


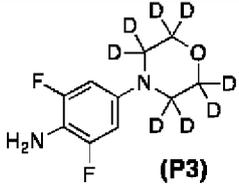
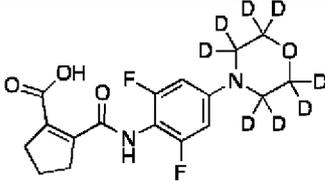
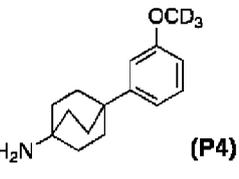
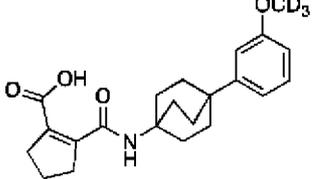
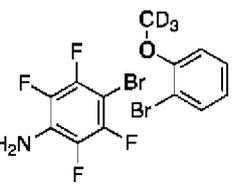
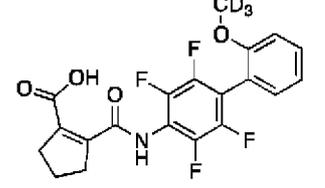
Раствор соединения 1b (120 мг, 545 мкмоль) и 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангидрида (74 мг, 540 мкмоль) в DCM (2,5 мл) нагревали при 40°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (2×2 мл). Твердое вещество сушили в вакууме и получали соединение 1 в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,07 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=12,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,94 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 2,80 (br s, 2H), 2,69 (br s, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 359,0 (M+H)⁺.

Примеры 1/1-1/13:

Соединения следующих примеров получали аналогично тому, как описано выше в примере 1, с использованием подходящего структурного блока, приведенного ниже.

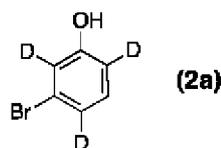
№	структурный блок	структура	данные анализа
1/1			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39-7,33 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 3,45-3,27 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 413,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
1/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,47 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 3H), 2,80 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 413,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
1/3			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,54 (t, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, $J=2,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 393,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
1/4			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,28 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 377,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
1/5			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (br s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,36 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 2,82 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 361,1

1/6	 <p>(P2)</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,96 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,97 (dd, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 425,3 (M+H) ⁺
1/7			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,38 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 366,1 (M+H) ⁺
1/8			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58-7,53 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 384,1 (M+H) ⁺
1/9			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,90 (br s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,25 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 378,1 (M+H) ⁺
1/10			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (br s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 7,83 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 378,2 (M+H) ⁺

1/11	 <p style="text-align: center;">(P3)</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 6,64-6,59 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 361,2 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
1/12	 <p style="text-align: center;">(P4)</p>		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (br s, 1H), 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=1,2, 8,8$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 4H), 1,97-1,93 (m, 6H), 1,85-1,80 (m, 6H), 1,78-1,67 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 373,3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
1/13			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,39 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 413,0 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

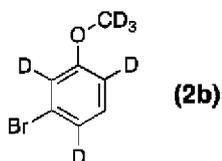
Пример 2:

Стадия 1: 3-Бромфен-2,4,6-d3-ол (2a)



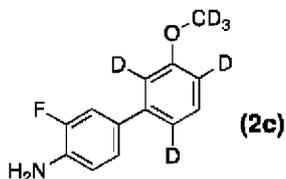
Раствор 1-бром-3-(метокси-d3)бензола (800 мг, 4,21 ммоль) в 20 мл DCl (35% в D_2O) нагревали в автоклаве при 105°C в течение 2 дней, охлаждали и разбавляли с помощью Et_2O . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=от 100:1 до 1:100) и получали соединение 2a в виде масла.

Стадия 2: 1-Бром-3-(метокси-d3)бензол-2,4,6-d3 (2b)



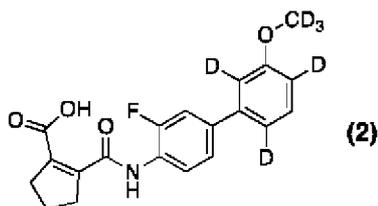
К раствору 2a (300 мг, 1,70 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли йодметан-d₃ (0,13 мл, 2,1 ммоль) и K₂CO₃ (472 мг, 3,41 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 5 ч, охлаждали до rt, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=20:1) и получали соединение 2b в виде масла.

Стадия 3: 3-Фтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-2',4',6'-d₃-4-амин (2c)



К раствору соединения 1a (237 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли соединение 2b (192 мг, 994 мкмоль), Na₂CO₃ (0,32 г, 3,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (36 мг, 49 мкмоль) и затем смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до rt, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 2c в виде масла.

Стадия 4: 2-((3-Фтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-4-ил-2',4',6'-d₃)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (2)



Раствор соединения 2c (100 мг, 0,45 ммоль) и 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангидрида (62 мг, 0,45 ммоль) в DCM (2,5 мл) нагревали при 40°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (2×2 мл). Твердое вещество сушили в вакууме и получали соединение 1b в виде желтого твердого вещества. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,07 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=12,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,80 (br s, 2H), 2,69 (br s, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 362,0 (M+H)⁺.

Примеры 2/1-2/2:

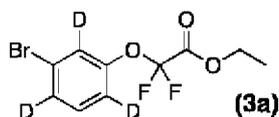
Соединения следующих примеров получали аналогично тому, как описано выше в примере 1 и 2 с использованием подходящих структурных блоков, приведенных ниже.

№	структурный блок	структура	данные анализа
2/1			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (br s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 380,2 (M+H) ⁺

2/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,86 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 380,2 ($M+H$) $^+$
-----	---	---	---

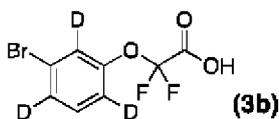
Пример 3:

Стадия 1: Этил-2-(3-бромфенокси-2,4,6- d_3)-2,2-дифторацетат (3a)



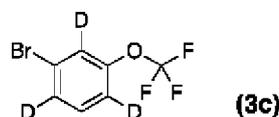
К суспензии соединения 2a (2,0 г, 11,4 ммоль) и DBU (4,3 г, 28,2 ммоль) в DMF (38 мл) медленно добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (5,8 г, 28,6 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч в атмосфере азота, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 3a в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 2-(3-Бромфенокси-2,4,6- d_3)-2,2-дифторуксусная кислота (3b)



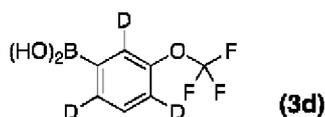
К раствору соединения 3a (2,8 г, 9,4 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (5 мл) добавляли 3М водный раствор NaOH (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, подкисляли до pH 1, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) (0,1% NH_4HCO_3 в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ =от 9:1 до 0:1 в градиентном режиме) и получали соединение 3b в виде масла. LCMS (ESI): m/z 268,1 ($M-H$) $^-$.

Стадия 3: 1-Бром-3-(трифторметокси)бензол-2,4,6- d_3 (3c)



К раствору соединения 3b (2,4 г, 8,9 ммоль) в CDCl_3 (25 мл) добавляли XeF_2 (1,5 г, 8,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=40:1) и получали соединение 3c в виде бесцветного масла.

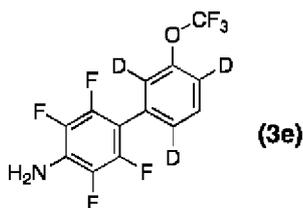
Стадия 4: (3-(Трифторметокси)фенил-2,4,6- d_3)бороновая кислота (3d)



К раствору соединения 3c (1,3 г, 5,3 ммоль) в сухом THF (25 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 2,1 мл, 5,3 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем при

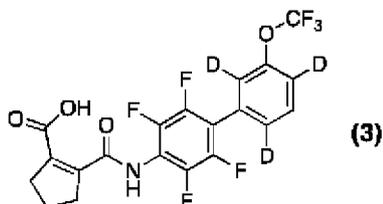
перемешивании по каплям добавляли раствор триизопропилбората (1,5 г, 8,0 ммоль) в сухом THF (5 мл) и охлаждали, поддерживая температуру равной примерно -78°C . После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре, затем ей давали нагреваться до rt в течение 1 ч. При перемешивании добавляли 2 н. HCl (3,1 мл) и полученную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) (0,1% TFA в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ =от 9:1 до 0:1 в градиентном режиме) и получали соединение 3d в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI): m/z 208,2 (M-H)⁻.

Стадия 5: 2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-2',4',6'-d3-4-амин (3e)



К раствору соединения 3d (150 мг, 0,72 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилин (174 мг, 0,71 ммоль), Cs_2CO_3 (702 мг, 2,15 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46 мг, 40 мкмоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали и разбавляли с помощью EA (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=8:1) и получали соединение 3e в виде бесцветного масла. LCMS (ESI): m/z 329,2 (M+H)⁺.

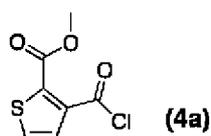
Стадия 6: 2-((2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил-2',4',6'-d3)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (3)



Раствор соединения 3e (100 мг, 0,30 ммоль) и 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангидрида (50 мг, 0,36 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) (0,1% NH_4HCO_3 в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ =от 9:1 до 0:1 в градиентном режиме) и получали соединение 3 в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,03-1,97. LCMS (ESI): m/z 467,1 (M+H)⁺, 489,2 (M+Na)⁺.

Пример 4:

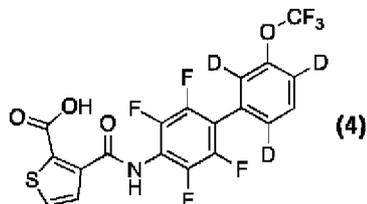
Стадия 1: Метил-3-(хлоркарбонил)тиофен-2-карбоксилат (4a)



К раствору 2-(метоксикарбонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (200 мг, 1,07 ммоль)

в сухом DCM (8 мл) добавляли SOCl_2 (152 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали и получали соединение 4а в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 3-((2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил-2',4',6'-d3)карбамоил)тиофен-2-карбоновая кислота (4)



К раствору соединения 3е (100 мг, 0,30 ммоль) в сухом THF (2 мл) добавляли NaN (60%, 30 мг, 0,75 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре, затем по каплям добавляли раствор соединения 4а (150 мг, 0,73 ммоль) в сухом THF (1 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре, затем давали нагреться до rt и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли воду (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем полученную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) (0,1% TFA в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ =от 9:1 до 0:1 в градиентном режиме) и получали соединение 4 в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (br s, 1H), 11,35 (s, 1H), 7,94 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, $J=5,2$ Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 483,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 505,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

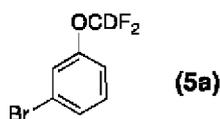
Пример 4/1:

Соединение следующего примера получали аналогично тому, как описано выше в примере 4, с использованием подходящего структурного блока, приведенного ниже.

№	структурный блок	структура	данные анализа
4/1			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,96 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 393,1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

Пример 5:

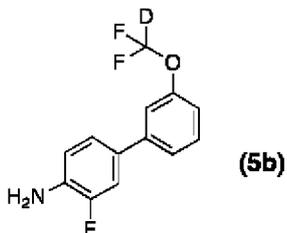
Стадия 1: 1-Бром-3-(дифторметокси-d)бензол (5а)



К раствору 3-бромфенола (560 мг, 3,25 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли NaN (1,3 г, 60% мас./мас., 33 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин,

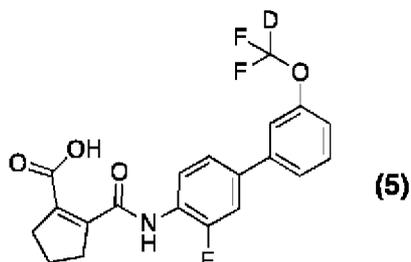
затем по каплям добавляли D₂O (6,5 мл) при 0°C в течение 10 мин. После добавления диэтил-(бромдифторметил)фосфоната (1,7 г, 6,5 ммоль) смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Смесь экстрагировали с помощью EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=40:1) и получали соединение 5a в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 3'-((Дифторметокси-d)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-амин (5b)



К раствору соединения 5a (250 мг, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли соединение 1a (265 мг, 1,12 ммоль), Na₂CO₃ (356 мг, 3,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (41 мг, 0,06 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч и охлаждали. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 5b в виде бесцветного масла.

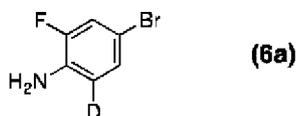
Стадия 3: 2-((3'-((Дифторметокси-d)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (5)



К раствору соединения 5b (70 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли 1-циклопентен-1,2-дикарбоновый ангидрид (39 мг, 0,28 ммоль) и затем смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до гт, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (2×2 мл). Твердое вещество сушили в вакууме и получали соединение 5 в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,12 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=12,5 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,18 (d, J=7,0, 1H), 2,80 (br s, 2H), 2,70 (br s, 2H), 1,92-1,86 (q, J=2,5 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 393,3 (M+H)⁺.

Пример 6:

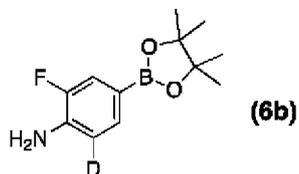
Стадия 1: 4-Бром-2-фторбензол-6-d-амин (6a)



Раствор 4-бром-2-фторанилина (2,0 г, 10,6 ммоль) в 15 мл DCl (35% в D₂O) в

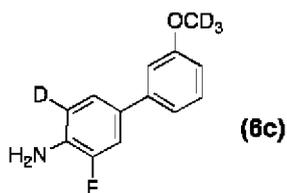
автоклаве нагревали при 105°C в течение 7 дней. Раствор охлаждали до rt, с помощью 6 н. NaOH устанавливали pH=8 и экстрагировали с помощью EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 6a в виде масла.

Стадия 2: 2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензол-6-d-амин (6b)



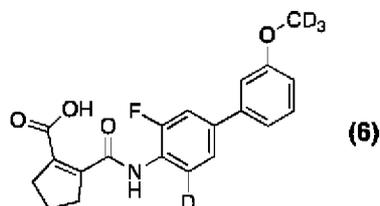
К раствору соединения 6a (1,0 г, 5,3 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли бис(пинаколято)дифтор (1,3 г, 5,3 ммоль), KOAc (1,56 г, 15,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (190 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, охлаждали до rt, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 6b в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 3-Фтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-5-d-4-амин (6c)



К раствору соединения 6b (380 мг, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 1-бром-3-(метокси-d3)бензол (302 мг, 1,60 ммоль), Na₂CO₃ (0,51 г, 4,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (58 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч и затем охлаждали до rt. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 6c в виде масла.

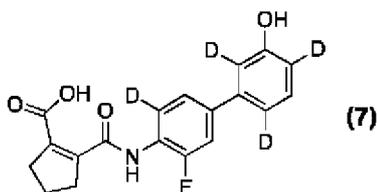
Стадия 4: 2-((3-Фтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил-5-d)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (6)



Раствор соединения 6c (80 мг, 0,36 ммоль) и 1-циклопентен-1,2-дикарбонового ангидрида (50 мг, 0,36 ммоль) в DCM (2,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 4 ч, охлаждали до rt и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (2×2 мл). Твердое вещество сушили в вакууме и получали соединение 6 в виде желтого твердого вещества. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,63 (dd, J=12,5, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,23-

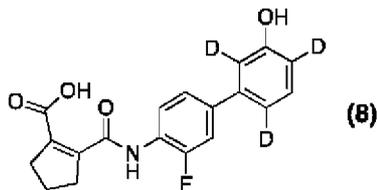
7,22 (m, 1H), 6,94 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 2,80 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,70 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,89 (p, J=7,6 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 360,3 (M+H)⁺.

Пример 7: 2-((3-Фтор-3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил-2',4',5,6'-d4)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (7)



По описанному выше пути путем использования подходящих структурных блоков получали искомое соединение. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (br s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,51 (dd, J=12,3, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,79 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,89 (p, J=7,0 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 346,3 (M+H)⁺.

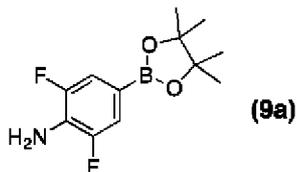
Пример 8: 2-((3-Фтор-3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил-2',4',6'-d3)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (8)



По описанному выше пути путем использования подходящих структурных блоков получали искомое соединение. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (br s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,0, 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=12,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,79-2,78 (m, 2H), 2,69-2,68 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 345,3 (M+H)⁺.

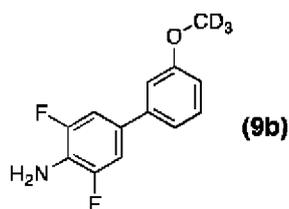
Пример 9:

Стадия 1: 2,6-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (9a)



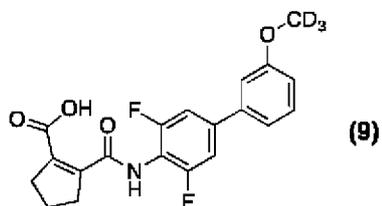
К раствору 4-бром-2,6-дифторанилина (10 г, 48 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли бис(пинаколято)дифтор (12,8 г, 50,4 ммоль), CH₃COOK (14,1 г, 144 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,0 г, 2,40 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч, охлаждали до rt, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 9a в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-амин (9b)



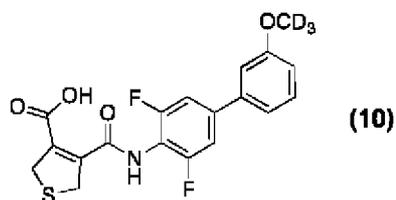
К раствору соединения 9а (4,5 г, 13,3 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 1-бром-3-(метокси-d₃)бензол (3,34 г, 13,3 ммоль), Na₂CO₃ (5,61 г, 39,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (400 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч, охлаждали до гт, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 9b в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): m/z 239,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 2-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (9)



К раствору соединения 9b (3,40 г, 14,3 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1-циклопентен-1,2-дикарбоновый ангидрид (1,90 г, 14,3 ммоль) и затем смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeCN. Твердое вещество сушили в вакууме и получали соединение 9 в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,99 (dd, J=1,8, 8,3 Hz, 1H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 377,3 (M+H)⁺.

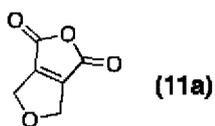
Пример 10: 4-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d₃)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновая кислота (10)



По реакции 4,6-дигидро-1H,3H-тиено[3,4-с]фуран-1,3-диона (синтез и сочетание описаны в Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005;15:4854) аналогично тому, как описано выше, получали искомую молекулу 10. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01 (br s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,54 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32-2,28 (m, 2H), 6,99 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 395,2 (M+H)⁺.

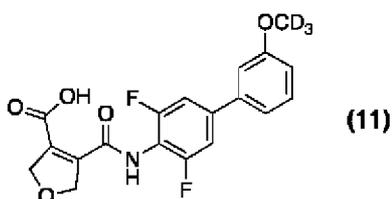
Пример 11:

Стадия 1: 4,6-Дигидро-1H,3H-фуоро[3,4-с]фуран-1,3-дион



К раствору 4,6-дигидро-1H,3H-тиено[3,4-с]фуран-1,3-диона (400 мг, 2,23 ммоль) (синтез описан в *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005;15:4854) в толуоле (5 мл) добавляли AcCl (385 мг, 4,92 ммоль) и затем смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, охлаждали до rt и концентрировали в вакууме и получали соединение 11a в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. LCMS (ESI): $m/z=140,1$ (M+H)⁺.

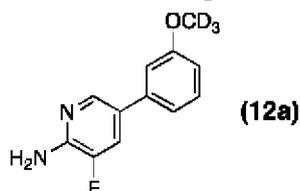
Стадия 2: 4-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоновая кислота (11)



Соединение 11a вводили в реакцию аналогично тому, как описано выше, и получали искомую молекулу 11 в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (br s, 1H), 7,58 (d, J=9,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,33-2,28 (m, 2H), 6,99 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J=5,3 Hz, 2H), 4,89 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,43 (br s, 1H). LCMS (ESI): m/z 379,2 (M+H)⁺.

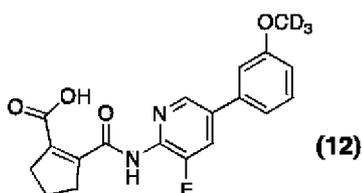
Пример 12 (методика обратного сочетания):

Стадия 1: 3-Фтор-5-(3-(метокси-d3)фенил)пиридин-2-амин (12a)



К раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-амин (400 мг, 2,09 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли (3-(метокси-d3)фенил)бороновую кислоту (389 мг, 2,51 ммоль), Cs₂CO₃ (2,4 г, 6,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч и охлаждали до rt. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) и получали соединение 12a в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI): m/z 222,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-((3-Фтор-5-(3-(метокси-d3)фенил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (12)

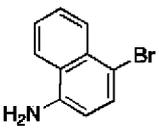
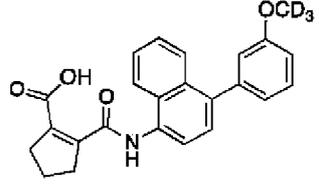
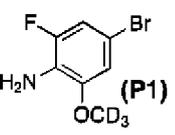
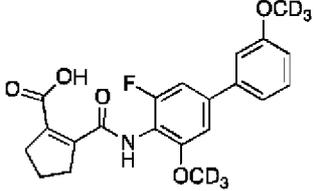
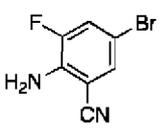
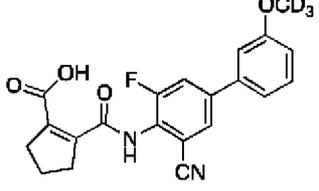


По реакции соединения 12а, как описано в примере 6, стадия 4, получали искомую молекулу 12. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8,50 (br s, 1H), 7,99 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,99 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 360,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Примеры 12/1-12/6:

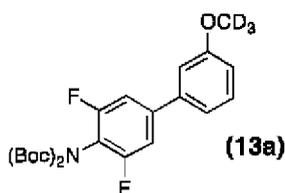
Соединения следующих примеров получали аналогично тому, как описано выше в примере 12, с использованием подходящих структурных блоков, приведенных ниже.

№	структурный блок	структура	данные анализа
12/1			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,11 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=8,0, 2,0$ Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 381,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
12/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 3H), 2,76 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 381,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
12/3			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,56 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 3H), 7,49 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 3H), 2,90 (br s, 2H), 2,73 (br s, 2H),

			2,02-1,96 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 392,2 (M+H) ⁺
12/4			¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 4H), 7,05-7,00 (m, 3H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 391,2 (M+H) ⁺
12/5			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,48 (br s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,98 (dd, J=2,2, 8,2 Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 392,1 (M+H) ⁺
12/6			LCMS (ESI): m/z 384,1 (M+H) ⁺

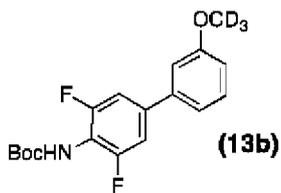
Пример 13:

Стадия 1: Ди-трет-бутил-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)иминодикарбонат (13a)



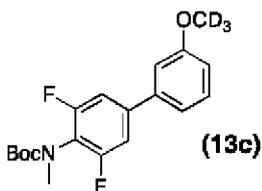
Путем обработки соединения 9b ди-трет-бутилдикарбонатом в DMF и с помощью DMAP в качестве катализатора аналогично тому, как описано в WO2008/018426, получали искомое соединение 13a.

Стадия 2: трет-Бутил-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (13b)



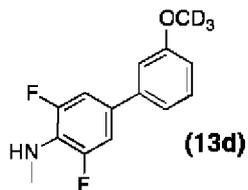
Путем обработки соединения 13а трифторуксусной кислотой в CH_2Cl_2 при 0°C аналогично тому, как описано в Chem. Commun. 2018;54:4589, получали искомое соединение 13b.

Стадия 3: трет-Бутил-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метил)карбамат (13с)



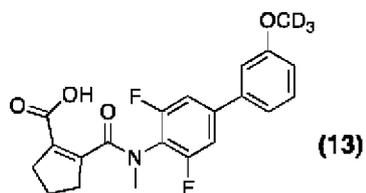
Путем обработки соединения 13b бис(триметилсилил)амидом лития и с помощью MeI аналогично тому, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2002;124:8206, получали искомое соединение 13с.

Стадия 4: 3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-N-метил-[1,1'-бифенил]-4-амин (13d)



Путем удаления защитной группы из соединения 13с с помощью 4 н. HCl в диоксане получали искомое соединение 13d после обработки в щелочной среде.

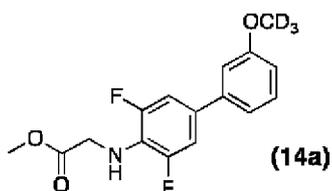
Стадия 5: 2-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (13)



Путем сочетания соединения 13d с 1-циклопентен-1,2-дикарбоновым ангидридом аналогично тому, как описано выше, получали искомое соединение 13. LCMS (ESI): m/z 391,1 (M+H)⁺.

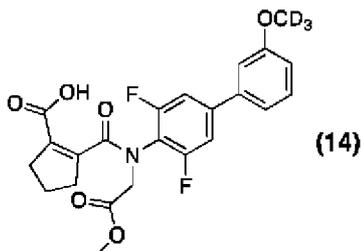
Пример 14:

Стадия 1: Метил-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)глицинат (14а)



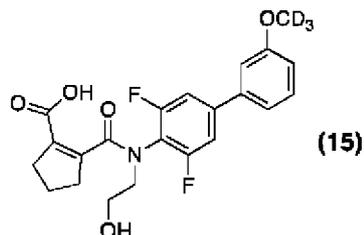
Путем обработки соединения 9b метил-2-бромацетатом можно получить искомое соединение 14a.

Стадия 2: 2-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (14)



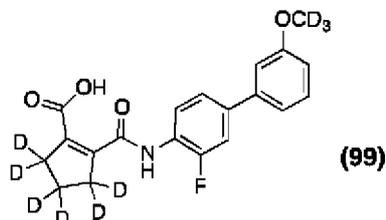
Путем сочетания соединения 14a с 1-циклопентен-1,2-дикарбоновым ангидридом аналогично тому, как описано выше, можно получить искомое соединение 14.

Пример 15: 2-((3,5-Дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(2-гидроксиэтил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (15)



Путем восстановления соединения 14a, например, борогидридом лития можно получить искомое соединение 15.

Пример 99: 2-((3-Фтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая-3,3,4,4,5,5-d6 кислота

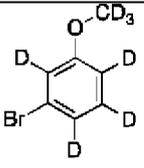
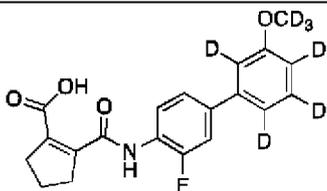
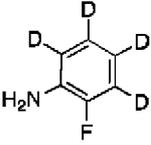
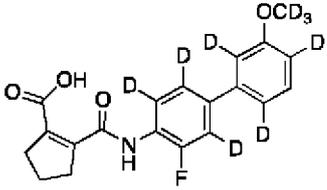
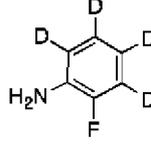
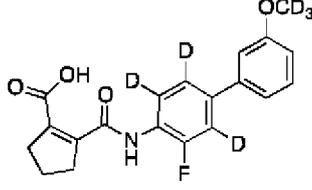
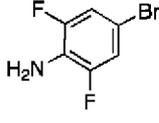
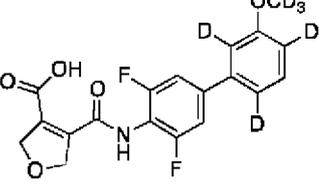
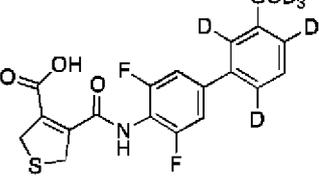
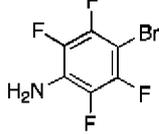
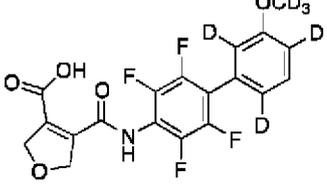
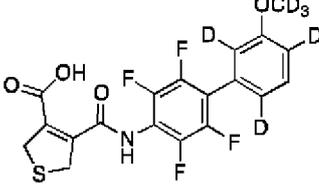


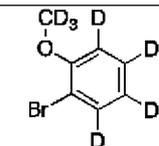
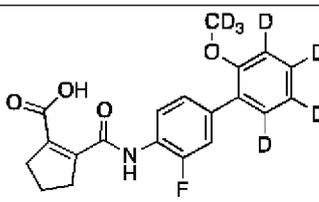
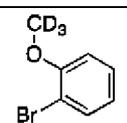
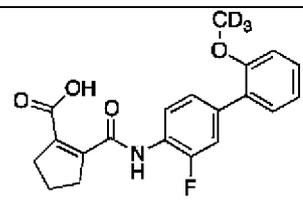
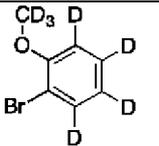
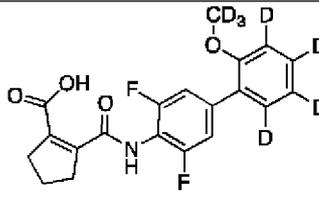
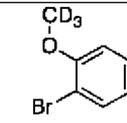
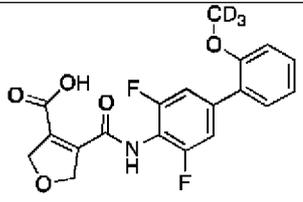
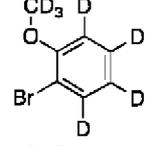
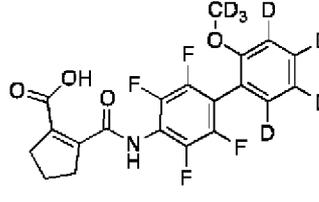
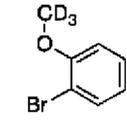
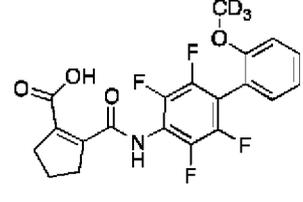
Путем бис-этерификации гександионовой-d8 кислоты (CAS number: 52089-65-3) с помощью MeOH можно получить диметилгександиоат-d8. Этот сложный бис-эфир можно циклизовать, как описано WO2009/140279, и получить метил-2-гидроксициклопент-1-ен-1-карбоксилат-3,3,4,4,5,5-d6, из которого можно получить соответствующий трифлат. С помощью катализируемой палладием реакции с формиатом натрия, как описано в Heterocycles 2009;77:179, можно получить циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновую-d6

моноокислоту, которую можно ввести в реакцию сочетания с соединением 1b и получить искомую молекулу.

Примеры 100/1-100/13:

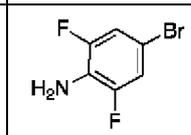
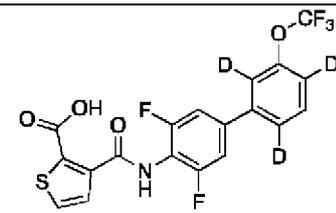
Соединения следующих примеров можно получить аналогично тому, как описано в приведенных выше примерах, с использованием подходящих структурных блоков, приведенных ниже.

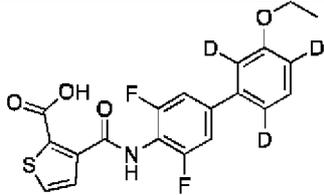
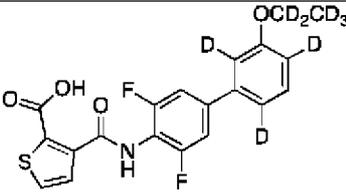
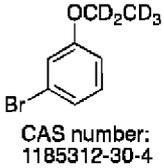
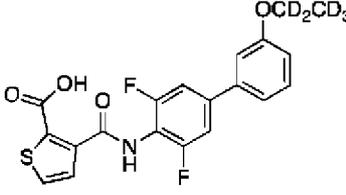
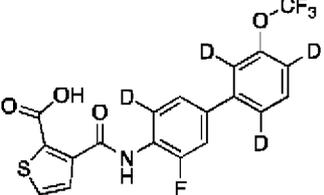
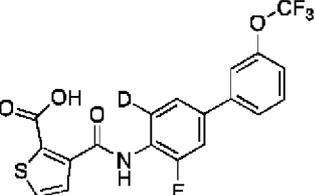
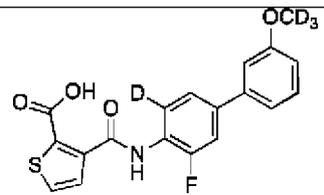
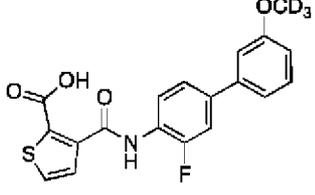
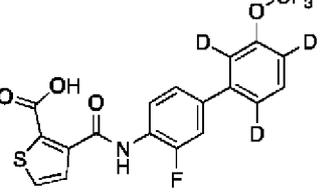
№	структурный блок	структура
100/1	 <p>CAS number: 1109219-40-0</p>	
100/2	 <p>CAS number: 646502-91-2</p>	
100/3	 <p>CAS number: 646502-91-2</p>	
100/4	 <p>CAS number: 67567-26-4</p>	
100/5	 <p>CAS number: 67567-26-4</p>	
100/6	 <p>CAS number: 1998-66-9</p>	
100/7	 <p>CAS number: 1998-66-9</p>	

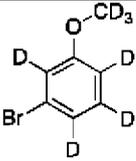
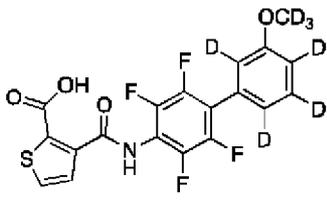
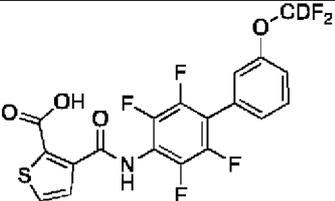
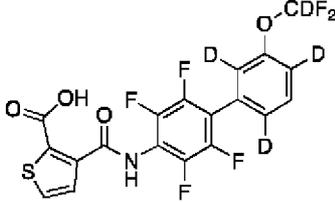
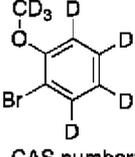
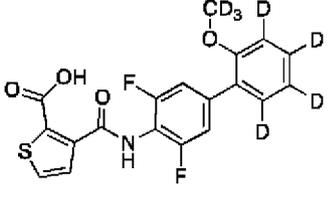
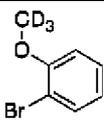
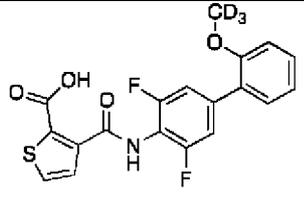
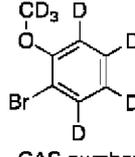
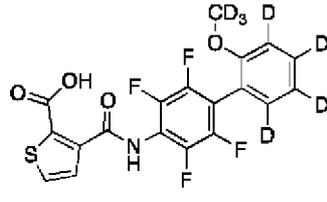
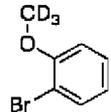
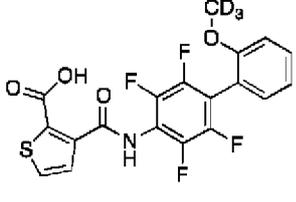
100/8	 <p>CAS number: 1643544-03-9</p>	
100/9	 <p>CAS number: 892397-56-7</p>	
100/10	 <p>CAS number: 1643544-03-9</p>	
100/11	 <p>CAS number: 892397-56-7</p>	
100/12	 <p>CAS number: 1643544-03-9</p>	
100/13	 <p>CAS number: 892397-56-7</p>	

Примеры 101/1-101/16:

Соединения следующих примеров можно получить аналогично тому, как описано в приведенных выше примерах, с использованием подходящих структурных блоков, приведенных ниже.

№	структурный блок	структура
101/1	 <p>CAS number: 67567-26-4</p>	

101/2	алкилирование соединения 2а	
101/3	алкилирование соединения 2а	
101/4	 CAS number: 1185312-30-4	
101/5	алкилирование соединения 2а	
101/6	соединение 6b	
101/7	1-бром-3-(метокси-d3)бензол	
101/8	1-бром-3-(метокси-d3)бензол	
101/9	алкилирование соединения 2а	

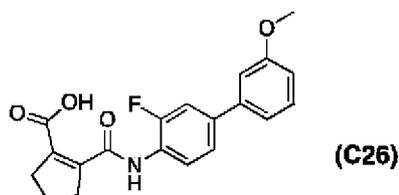
101/10	 <p>CAS number: 1109219-40-0</p>	
101/11	соединение 5a	
101/12	алкилирование соединения 2a	
101/13	 <p>CAS number: 1643544-03-9</p>	
101/14	 <p>CAS number: 892397-56-7</p>	
101/15	 <p>CAS number: 1643544-03-9</p>	
101/16	 <p>CAS number: 892397-56-7</p>	

Пример 200: Исследование ингибирования DHODH человека

Ингибирование hDHODH *in vitro* исследовали с использованием N-концевого укороченного рекомбинантного фермента hDHODH, как описано в J. Med. Chem. 2006;49:1239. Вкратце, концентрацию hDHODH устанавливали такой, чтобы средний наклон, составляющий примерно 0,2 AU/мин выступал в качестве положительного контроля (например, без ингибитора). Стандартная смесь для анализа содержала 60 мкМ

2,6-дихлориндофенола, 50 мкМ децилублихинона и 100 мкМ дигидрооротата. Добавляли фермент hDHODH без добавления и с добавлением соединений, не менее чем в шести разных концентрациях и измерения проводили в 50 мМ TrisHCl, 150 мМ KCl и 0,1% Triton X-100 при pH 8,0 и при 30°C. Реакцию инициировали путем добавления дигидрооротата и измеряли поглощение при 600 нм в течение 2 мин. Для определения значений IC₅₀ каждое значение данных регистрировали трижды. Для определения константы ингибирования K_i определяли значения K_M для DHO и децилублихинона. Затем соединения серийно разводили в DMSO в зависимости от их значений IC₅₀. Готовили следующие разведения: 0×IC₅₀, 1/4×IC₅₀, 1/2×IC₅₀, 1×IC₅₀, 2×IC₅₀, 4×IC₅₀. Кроме того, концентрацию субстрата для DHO и децилублихинона меняли 1/4×K_M, 1/2×K_M, 1×K_M, 2×K_M, 4×K_M в дальнейших сериях разведения с отдельным измерением DHO и децилублихинона. Все данные регистрировали дважды.

Значения K_i для соединений примеров, предлагаемых в настоящем изобретении, находились в диапазоне от недейтерированной согласованной пары (пример C26 в WO2003/006425):



Пример №	K _i (DHO) [нМ]	K _i (децилублихинон) [нМ]
C26	592	245
1	521	234
2	524	273
4	3,7	1,2
5	1820	839
6	570	257

Пример №	Диапазон IC ₅₀
C26	++
1/2	+++
1/3	+++
1/4	++
1/6	+++
1/7	++
1/8	0
1/9	++

1/10	++
1/11	0
2/1	+++
2/2	+++
3	+++
8	+
9	0
10	+++
11	++
12	+
12/1	+++
12/3	0
12/4	+

Диапазоны IC_{50} для исследования DHODH человека, описанного в настоящем изобретении: +++: <100 нМ; ++: от 100 нМ до <1 мкМ; +: от 1 мкМ до <10 мкМ; 0: ≥ 10 мкМ.

Как показано выше, ингибирование DHODH дейтерированными аналогами (т. е. 1, 2 и 6) по сравнению с недейтерированной согласованной парой (пример С26 в WO2003/006425) не изменялось. Это относится и к примеру 4, для которого для недейтерированной согласованной пары приведено значение IC_{50} от 7 нМ (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005;15:4854).

Пример 201: Стабильность в микросомах

Соединения примера 1 и 2 и недейтерированную согласованную пару (пример С26 в WO2003/006425) инкубировали с использованием трех разных партий объединенных микросом печени самцов крыс (RLM) и микросом печени человека (HLM) соответственно в течение 60 мин. За превращением в метаболит следили с помощью HPLC-MS/MS. Верапамил выступал в качестве положительного контроля. Собственный клиренс рассчитывали по измеренным значениям для оставшегося соединения (дважды) при 0, 10, 30 и 60 мин. Значения для 60 мин являются следующими:

Cl_{int} (мкл/мин/мг белка)	партия микросом печени крыс			партия микросом печени человека		
	4085002 (Corning)	9078001 (Corning)	1910100 (Xenotech)	38296 смесь полов, объединение для 150 доноров (Corning)	1210270 мужчины, объединение для 10 доноров (Xenotech)	1210079 женщины, объединение для 10 доноров (Xenotech)

Пример С26	8,48	9,81	11,23	2,27	12,61	6,58
Пример 1	13,45	8,43	9,75	0,96	7,69	5,02
Пример 2	3,17	5,48	7,77	0,74	7,67	5,80
Верапамил	200,4	222,9	238,2	173,5	158,8	124,0

Как следует, например, из примера 1 и 2, путем дейтерирования собственный клиренс в микросомах крысы и человека для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно уменьшить по сравнению с недеитерированной согласованной парой. Уменьшенный собственный клиренс благоприятен, поскольку при этом увеличивается время пребывания лекарственного средства в организме.

Соединения примеров 1 и 2 и недеитерированную согласованную пару (пример С26 в WO2003/006425) инкубировали с использованием тех же трех разных партий микросом печени крысы (RLM) и человека (HLM) в течение 60 мин (дважды, т. е. 1-е и 2-е измерение). За превращением исходного соединения в деметилированный метаболит следили и его количественно исследовали с помощью HPLC-MS/MS (площади пиков) и получали выраженное в процентах содержание деметилированного (de-Me) метаболита по сравнению с исходным соединением (в % от содержания исходного соединения). На основании этих данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения (SD).

Исследуемое соединение	Партия RLM		Исходное соединение (площадь пика) 0 мин	de-Me метаболит (площадь пика) 60 мин	В % от содержания исходного соединения	Среднее значение % для исходного соединения	SD
Пример С26	4085002	1-е	70407854	6464897	9,18	9,6	2,1
		2-е	66458354	5565295	8,37		
	9078001	1-е	76921121	5826014	7,57		
		2-е	75265781	5834629	7,75		
	1910100	1-е	77652247	9489759	12,22		
		2-е	73068386	9306164	12,74		
Пример 1	4085002	1-е	68383402	3802248	5,56	6,2	2,5
		2-е	103585969	3438750	3,32		
	9078001	1-е	74865289	3583020	4,79		
		2-е	84814771	3520018	4,15		
	1910100	1-е	71968334	7056012	9,80		
		2-е	73004097	6959900	9,53		
Пример 2	4085002	1-е	67670601	3329296	4,92	6,2	1,8

		2-е	60106721	3196275	5,32		
	9078001	1-е	65611921	3100045	4,72		
		2-е	64106098	3214860	5,01		
	1910100	1-е	74941907	6492165	8,66		
		2-е	72219324	6353644	8,80		

Как следует, например, из примера 1 и 2, путем селективного дейтерирования отщепление метоксигрупп от содержащего гидроксигруппу метаболита в микросомах крысы можно уменьшить по сравнению с недейтерированной согласованной парой (пример С26).

Исследуемое соединение	Партия HLM		Исходное соединение (площадь пика) 0 мин	de-Me метаболит (площадь пика) 60 мин	В % от содержания исходного соединения	Среднее значение % для исходного соединения	SD
Пример С26	38296	1-е	71669595	5684466	7,93	6,3	1,3
		2-е	72276431	5453339	7,55		
	1210270	1-е	63777868	4351799	6,82		
		2-е	68505784	4047804	5,91		
	1210079	1-е	62073486	2823678	4,55		
		2-е	58533090	2831883	4,84		
Пример 1	38296	1-е	70932995	3066405	4,32	3,6	0,7
		2-е	71680594	2853522	3,98		
	1210270	1-е	60462120	2365635	3,91		
		2-е	55159734	2301305	4,17		
	1210079	1-е	54904219	1444490	2,63		
		2-е	58389962	1583025	2,71		
Пример 2	38296	1-е	70019222	2766098	3,95	3,2	0,6
		2-е	70286951	2628411	3,74		
	1210270	1-е	56288300	1908629	3,39		
		2-е	56222644	1965386	3,50		
	1210079	1-е	57353703	1316183	2,29		
		2-е	55909814	1331182	2,38		

Как следует, например, из примера 1 и 2, путем селективного дейтерирования отщепление метоксигрупп от содержащего гидроксигруппу метаболита в микросомах человека можно уменьшить по сравнению с недейтерированной согласованной парой

(пример С26).

Пример 202: Фармакокинетика у крыс

Фармакокинетика дейтерированных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали у 3 самцов и 3 самок крыс (линия Han Wistar, возраст 8 недель) после перорального или внутривенного введения кассет для оценки пероральной биодоступности. Крысам в яремную вену вводили катетер (за 2-3 дня до отбора крови). В каждый указанный момент времени (через 0, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения) 100 мкл крови отбирали в пробирки с Li-гепарином, хранили на льду до центрифугирования (10 мин при 3000g, 4°C) и через 45 мин после отбора получали плазму, замораживали при -20°C и хранили при этой температуре до обработки для анализа с помощью LC-MS.

Получали следующие данные:

Пол	Самцы		Самки	
Исследуемое соединение	Сравнительный пример С26			
Путь введения	po	iv	po	iv
Носитель	PEG 300			
Доза (мг/кг)	5	1	5	1
Объем (мл/кг)	5	2	5	2
С _{max} (нг/мл)	14936,0	-	21334,3	-
С ₀ (нг/мл)	-	5787	-	8130
t _{max} (ч)	2,0	-	2,0	-
С _z (нг/мл)	1540	421	3620	939
t _z (ч)	24	24	24	24
t _{1/2z} (ч)	6,4	7,3	9,1	9,7
AUC _{0-tz} (нг×ч/мл)	200498	43239	253138	68625
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	205788	47852	297424	82937
V _z /f (мл/кг)	7	9	16	16
CL/f (мл/(ч×кг))	223	225	222	168
%AUC _{extra}	25	22	17	12
Биодоступность (%)	92,7	-	73,8	-

Пол	Самцы		Самки	
Исследуемое соединение	Пример 1			
Путь введения	po	iv	po	iv
Носитель	PEG 300			
Доза (мг/кг)	5	1	5	1

Объем (мл/кг)	5	2	5	2
C _{max} (нг/мл)	14588	-	19697	-
C ₀ (нг/мл)	-	5541	-	7012
t _{max} (ч)	2,0	-	2,0	-
C _z (нг/мл)	1525	437	3536	943
t _z (ч)	24	24	24	24
t _{1/2z} (ч)	6,6	7,9	9,1	9,9
AUC _{0-tz} (нг×ч/мл)	183255	42623	249133	66205
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	209643	47879	291424	80697
V _z /f (мл/кг)	8	10	16	17
CL/f (мл/(ч×кг))	229	242	226	176
%AUC _{extra}	24	22	17	13
Биодоступность (%)	86,0	-	75,3	-
Пол	Самцы		Самки	
Исследуемое соединение	Пример 2			
Путь введения	po	iv	po	iv
Носитель	PEG 300			
Доза (мг/кг)	5	1	5	1
Объем (мл/кг)	5	2	5	2
C _{max} (нг/мл)	16050	-	21276	-
C ₀ (нг/мл)	-	5309	-	7983
t _{max} (ч)	2,0	-	2,0	-
C _z (нг/мл)	1657	422	3892	915
t _z (ч)	24	24	24	24
t _{1/2z} (ч)	6,6	7,6	9,3	10,0
AUC _{0-tz} (нг×ч/мл)	201953	40393	268689	64698
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	232828	45215	319543	79125
V _z /f (мл/кг)	8	10	17	17
CL/f (мл/(ч×кг))	206	247	210	181
%AUC _{extra}	22	23	16	13
Биодоступность (%)	100,0	-	83,1	-

Само недеитерированное соединение видофлудимус (сравнительный пример С26) уже обладало весьма хорошей биодоступностью. Путем селективного дейтерирования (пример 2) эту биодоступность можно дополнительно улучшить, что можно приписать

уменьшенному метаболизму.

Пример 203: Фармакокинетика у мышей

Фармакокинетическую соединения, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали у 3 самцов и 3 самок мышей (C57BL/6J, 8 недель) после перорального введения кассет. Доза равнялась 5 мг/кг, вводимый объем равнялся 5 мл/кг и разбавителем был 5% Solutol, 95% раствор NaCl (при концентрации физиологического раствора 0,9%). А В каждый указанный момент времени (через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 ч после введения) 20 мкл цельной крови отбирали из хвостовой вены в пробирки с Li-гепарином, не позже, чем через 1-2 мин после отбора ее замораживали с помощью твердого диоксида углерода и хранили при -20°C до обработки для анализа с помощью LC-MS. Поучали следующие данные:

Пример №	C _{max}	t _{1/2}	AUC
Пример С26	♂ 789 нг/мл	♂ 1,7 ч	♂ 1620 нг×ч/мл
	♀ 745 нг/мл	♀ 1,7 ч	♀ 1970 нг×ч/мл
Пример 1	♂ 4110 нг/мл	♂ 1,7 ч	♂ 5110 нг×ч/мл
	♀ 3440 нг/мл	♀ 1,6 ч	♀ 5740 нг×ч/мл

Аббревиатуры: ♂=самцы, ♀=самки, C_{max}=пиковая концентрация в плазме, t_{1/2}=период полувыведения, AUC=площадь под кривой (интеграл кривой концентрация-время от 0 до 8 ч)

И в этом случае недеитерированное соединение сравнительного примера С26 обладало меньшими значениями C_{max} и AUC, которые можно резко улучшить с помощью селективного дейтерирования (пример 1).

Пример 204: Противовирусная активность по отношению к SARS-CoV-2

Исследование репликации вируса (YFP) и жизнеспособности клеток, в целом описанное в Pathogens 2021;10:1076 использовали с применением соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и получали следующие результаты:

Пример №	Диапазон EC ₅₀	Диапазон CC ₅₀
1	+++	>100
1/2	+++	>100
1/3	+++	>100
1/4	+++	>100
1/6	+++	>100
1/7	+++	>100
1/8	+	>100
1/9	+	>100
1/10	++	>100
3	+++	>100

8	+	>100
9	++	>100
10	++	>100
11	0	>100
12	+++	76
12/1	+++	>100
12/3	+	>100
12/4	++	>100

Диапазоны EC_{50} для исследования SARS-CoV-2, описанного в настоящем изобретении: +++: <10 мкМ; ++: от 10 мкМ до <25 мкМ; +: от 25 мкМ до <50 мкМ; 0: \geq 50 мкМ.

Пример 205: Синергетическая противовирусная активность по отношению к SARS-CoV-2 с использованием нуклеозидного аналога

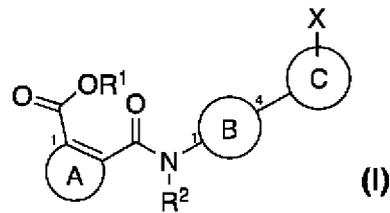
Оценивали синергетический потенциал соединения примера 9 вместе с нуклеозидным аналогом EIDD-1931 (CAS: 3258-02-4).

Методика комбинаторной оценки лекарственного средства с помощью анализа ингибирования репликации вируса опубликована в Pathogens 2021;10:1076. Клетки Caco-2 выращивали в 96-луночных планшетах по 25000 клеток/луночка, инфицировали посредством SARS-CoV-2 d6-YFP при MOI, равной 0,003 и обрабатывали соединением примера 9, EIDD-1931 или комбинацией лекарственных средств, начиная с $4 \times EC_{50}$ концентраций одного из соединений. Репликацию вирусов определяли через 30 ч после инфицирования (p.i.) путем количественного флуоресцентного детектирования вызванной вирусом экспрессии YFP в фиксированных клетках. Профили ингибирования репликации вирусов, полученные на основе экспрессии кодируемого вирусом репортера YFP, приведены в виде столбцовой диаграммы четырехкратных определений (среднее значение \pm SD). Комбинаторную оценку лекарственного средства проводили путем использования алгоритма CompuSyn, как описано в Int. J. Mol. Sci. 2021;22:575.

Типичный эксперимент представлен на фиг. 1. Соединение примера 9 обладает синергетическим противовирусным воздействием на SARS-CoV-2 при объединении с нуклеозидным аналогом EIDD-1931 (CAS: 3258-02-4).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его энантиомер, диастереомер, пролекарство, сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из 5-членного гетероарила, циклопентенила и гетероциклопентенила, содержащих один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 5 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, CN, NO₂, оксо, OH, C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила и O-фтор-C₁₋₄-алкила, CO₂H и SO₃H, содержащих в алкиле один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

B выбран из группы, состоящей из 5- - 10-членного циклоалкила, 4- - 10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5- - 10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR²⁷, C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C₀₋₆-алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²⁹)_mR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yR²⁷, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷S(=O)_x(=NR²⁹)_yNR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-O-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-COR²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-O-CONR²⁷R²⁸, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷-CO₂R²⁷, C₀₋₆-алкилен-NR²⁷R²⁸,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

и где остаток $-NR^2$ в кольце В находится в 1,4-ориентации относительно цикла С, кольцо В или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

С выбран из группы, состоящей из 5- - 10-членного циклоалкила, 4- - 10-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5- - 10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, оксо, C_{1-4} -алкила, C_{0-6} -алкилен- OR^{31} , C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_n(=NR^{33})_mR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}S(=O)_x(=NR^{33})_yR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_x(=NR^{33})_yNR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}S(=O)_x(=NR^{33})_yNR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{31} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-COR^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{31}R^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}-CO_2R^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{31}R^{32}$,

где алкил, алкилен, 3- - 6-членный циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из галогена, $-CN$, оксо, $-OH$, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $-O-C_{1-4}$ -алкила и $-O$ -галоген- C_{1-4} -алкила;

и где необязательно два соседних заместителя арильного или гетероарильного фрагмента образуют 5- - 8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из галогена, $-CN$, оксо, $-OH$, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $-O-C_{1-4}$ -алкила и $-O$ -галоген- C_{1-4} -алкила,

кольцо С или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

Х выбран из H, D, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} -алкила, $-O-C_{1-6}$ -алкила, O -галоген- C_{1-6} -алкила, C_{0-6} -алкилен- OR^{41} , C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный циклоалкил), C_{0-6} -алкилен-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_n(=NR^{43})_mR^{41}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}S(=O)_x(=NR^{43})_yR^{41}$, C_{0-6} -алкилен- $S(=O)_x(=NR^{43})_yNR^{41}R^{42}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}S(=O)_x(=NR^{43})_yNR^{41}R^{42}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{41} , C_{0-6} -алкилен- $O-COR^{41}$, C_{0-6} -алкилен- $CONR^{41}R^{42}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}-COR^{41}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}-CONR^{41}R^{42}$, C_{0-6} -алкилен- $O-CONR^{41}R^{42}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}-CO_2R^{41}$, C_{0-6} -алкилен- $NR^{41}R^{42}$, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 6 заместителей, независимо выбранных из галогена, $-CN$, оксо, $-OH$, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, $-O-C_{1-4}$ -алкила и $-O$ -галоген- C_{1-4} -алкила,

Х или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода,

необязательно замещенных дейтерием;

R^1 выбран из H и D;

R^2 выбран из H и C_{1-6} -алкила,

где алкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3- - 6-членного циклоалкила, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R^2 или его заместители содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{27} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} независимо выбраны из H, C_{1-6} -алкила, 3- - 6-членного циклоалкила или 3- - 6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3- до 6-членного циклоалкила, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R^{27} и R^{28} , R^{31} и R^{32} , R^{41} и R^{42} соответственно вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3- - 6-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N; и

где этот цикл является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3- - 6-членного циклоалкила, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкила,

R^{27} и/или R^{28} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{29} , R^{33} , R^{43} независимо выбраны из H, -CN, -NO₂, C_{1-6} -алкила, -CO-O- C_{1-6} -алкила, 3- - 6-членного циклоалкила или 3- - 6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3- - 6-членного циклоалкила, галоген-(3- - 6-членный циклоалкил), 3- - 6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3- - 6-членный гетероциклоалкил), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4

гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R^{29} и/или R^{33} и/или R^{43} или его заместители соответственно содержат один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо выбраны из от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел m и n для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо выбрана из от 0 до 2;

при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с одним и тем же атомом серы, независимо выбрана из 1 или 2;

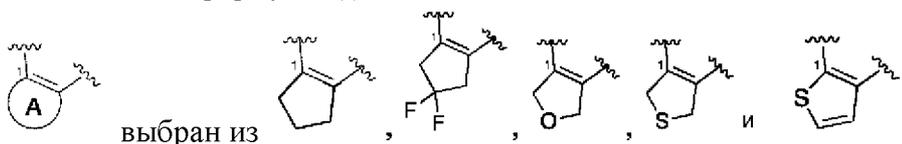
при условии, что по меньшей мере один водород в A, B, C, R^2 , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{41} , R^{42} , R^{43} и/или X заменен на дейтерий;

при условии, что степень включения дейтерия в каждый заместитель, обозначенный, как дейтерий, составляет не менее 52,5%.

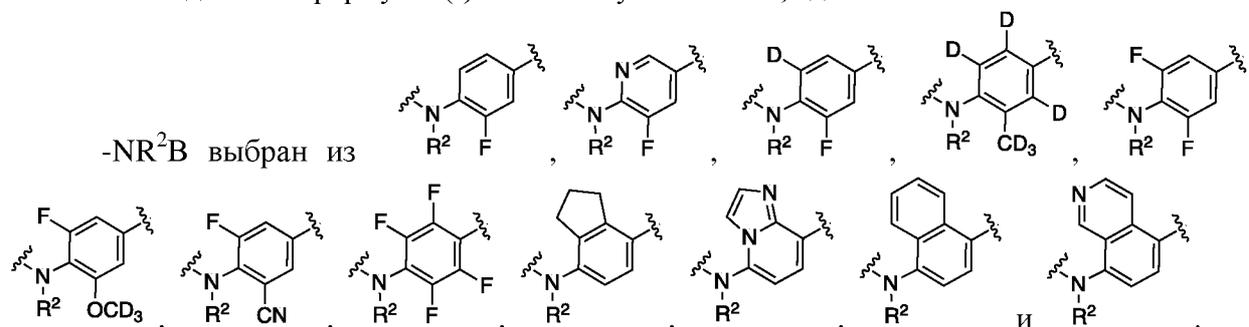
2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 означает H, и R^2 означает H.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, где



4. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-3, где



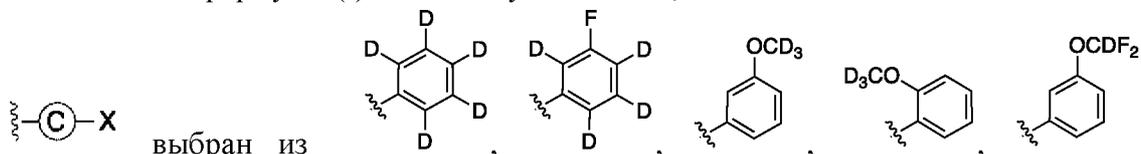
5. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-4, где

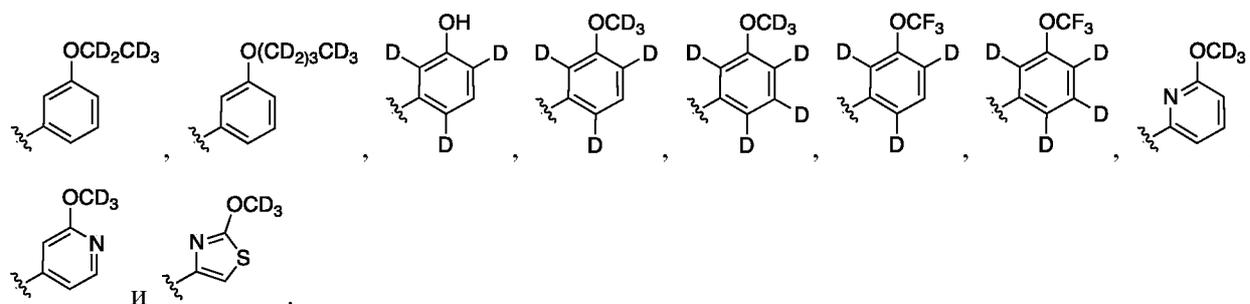
C означает фенил, пиридил или тиазолил,

где фенил, пиридил или тиазолил является незамещенным или замещен с помощью от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из D и F;

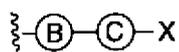
X выбран из D, F, Cl, -CN, OH, C_{1-4} -алкила, O- C_{1-4} -алкила, фтор- C_{1-4} -алкила, O-фтор- C_{1-4} -алкила, содержащих один или большее количество атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

6. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-5, где

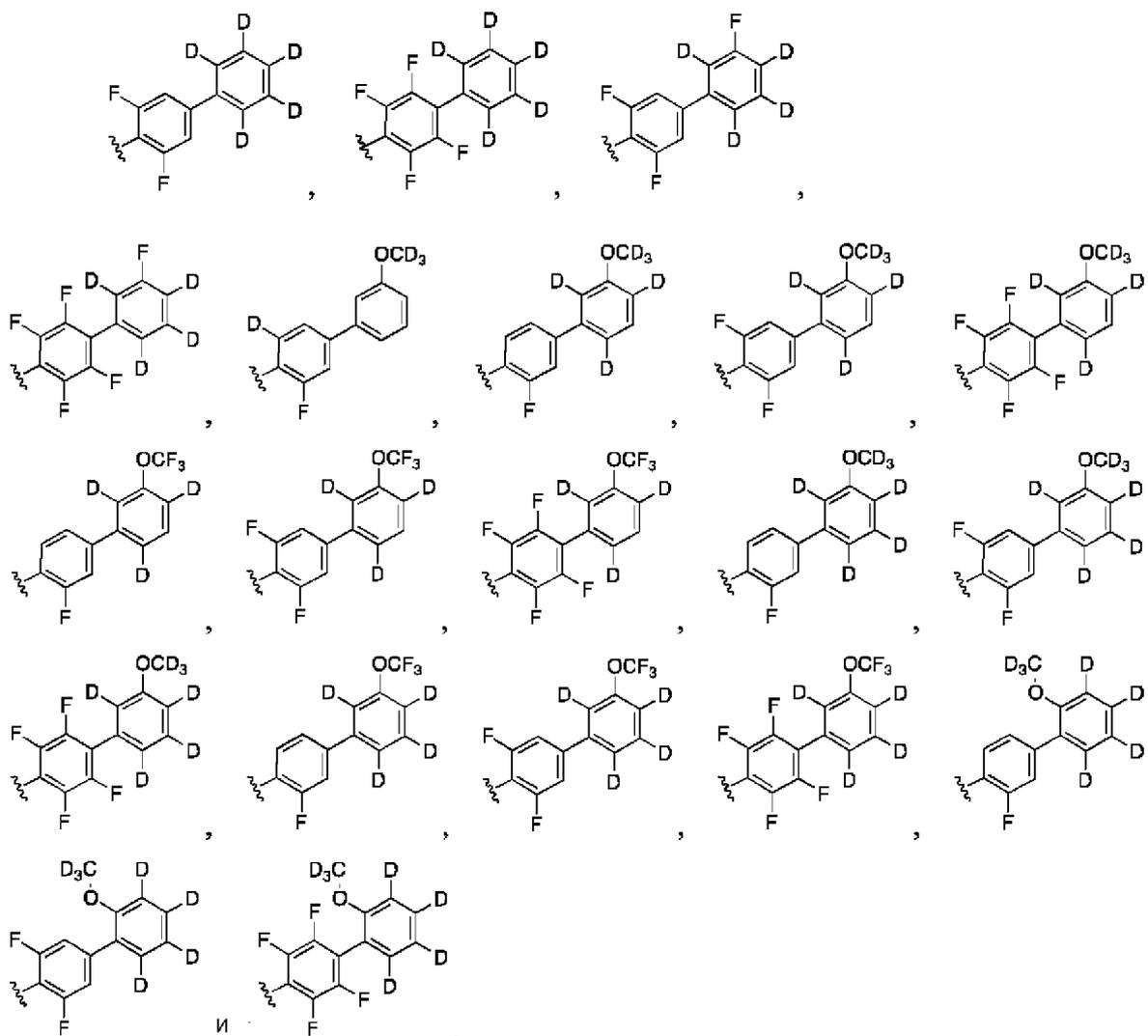




7. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6, где

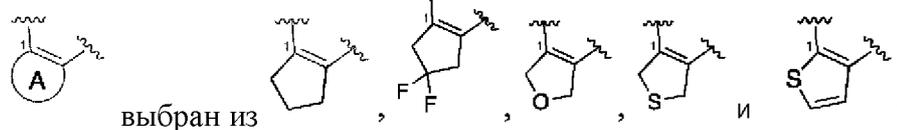


выбран из

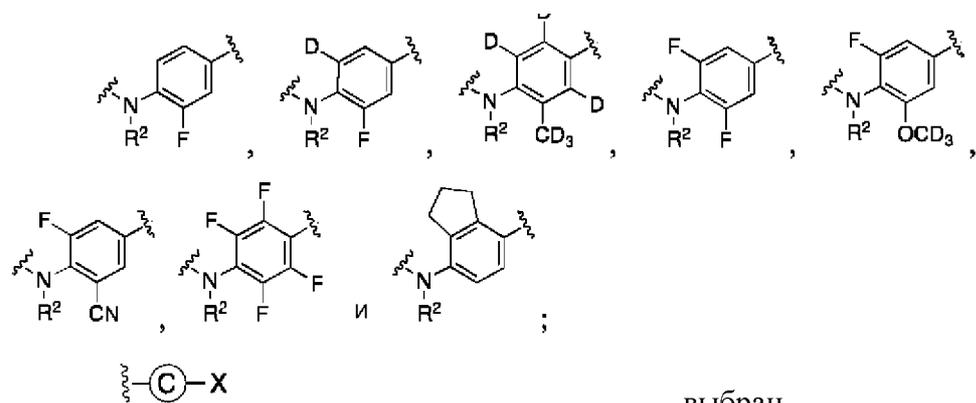


8. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-7, где

R^1 означает H, и R^2 означает H;

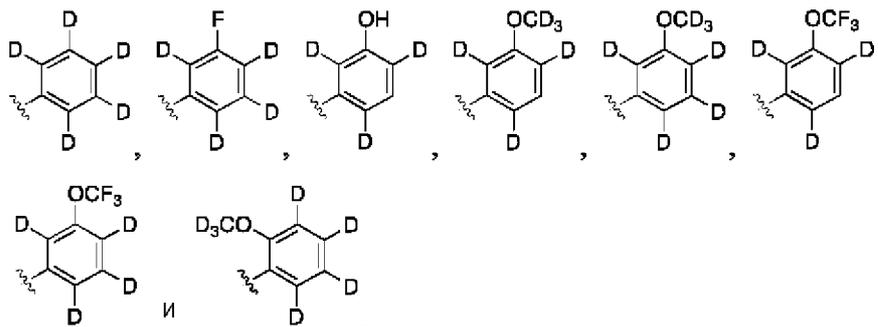


$\text{---NR}^2\text{B}$ выбран из

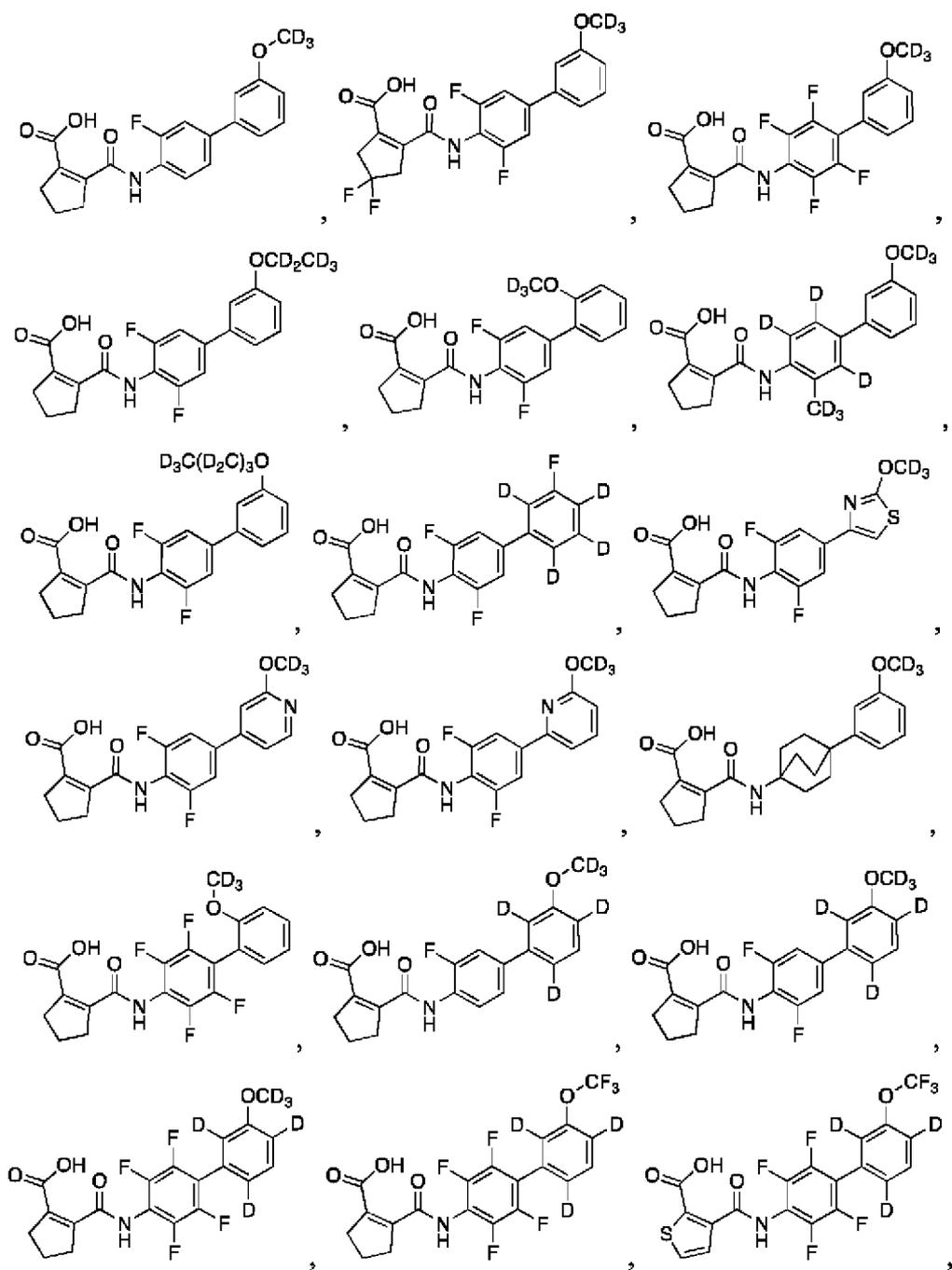


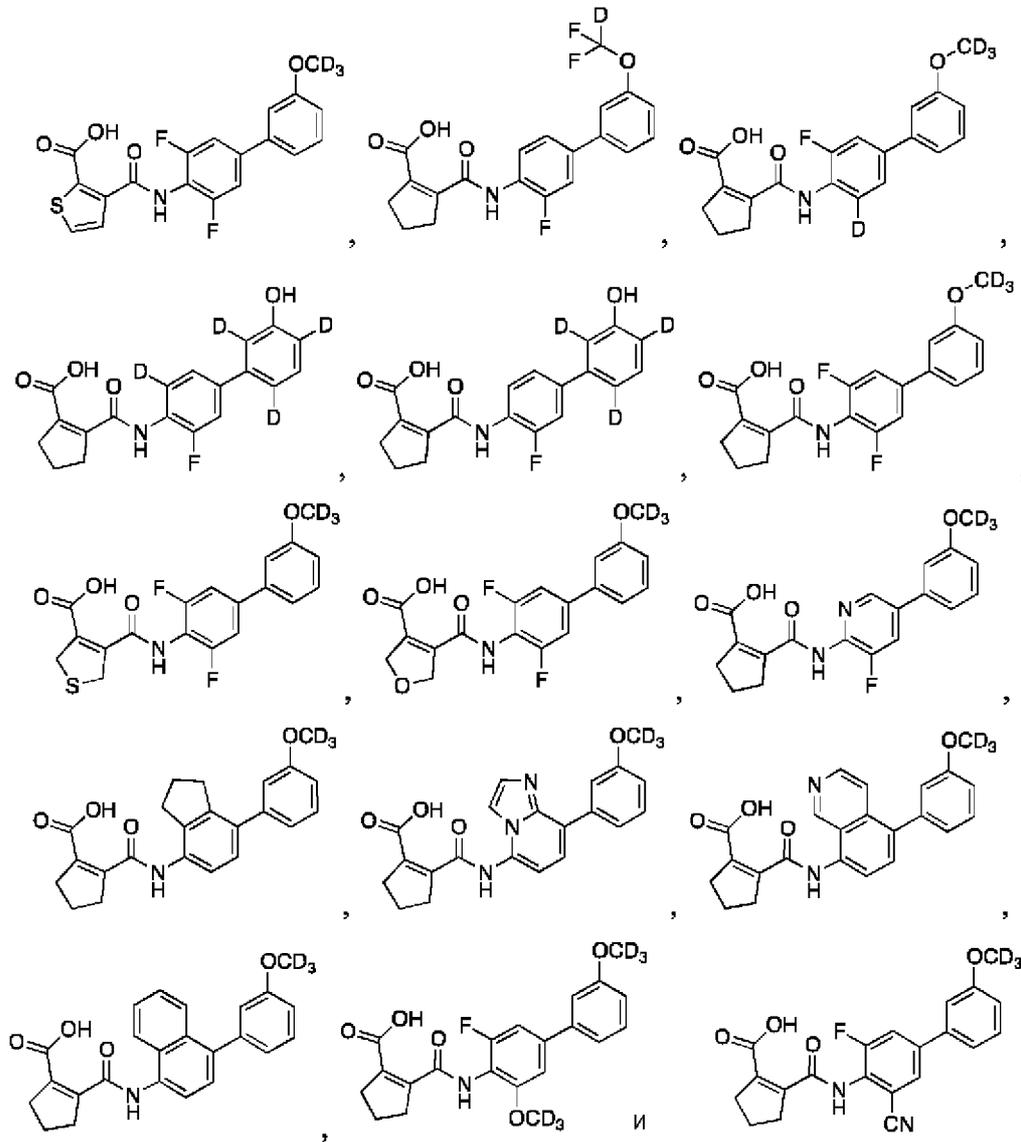
выбран

из



9. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-8, которое выбрано из





или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 для применения для профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или патологических состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

12. Соединение для применения по п. 11, где заболевание, нарушение, терапевтическое показание или патологическое состояние выбрано из группы, содержащей ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, которые вызваны у людей и животных заражениями простейшими, заболевания, которые вызваны вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астму, трансплантацию или артропатию.

13. Соединение для применения по п. 12, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, содержащей реакции "трансплантат против хозяина" и "хозяин против трансплантата", ревматоидный артрит, рассеянный

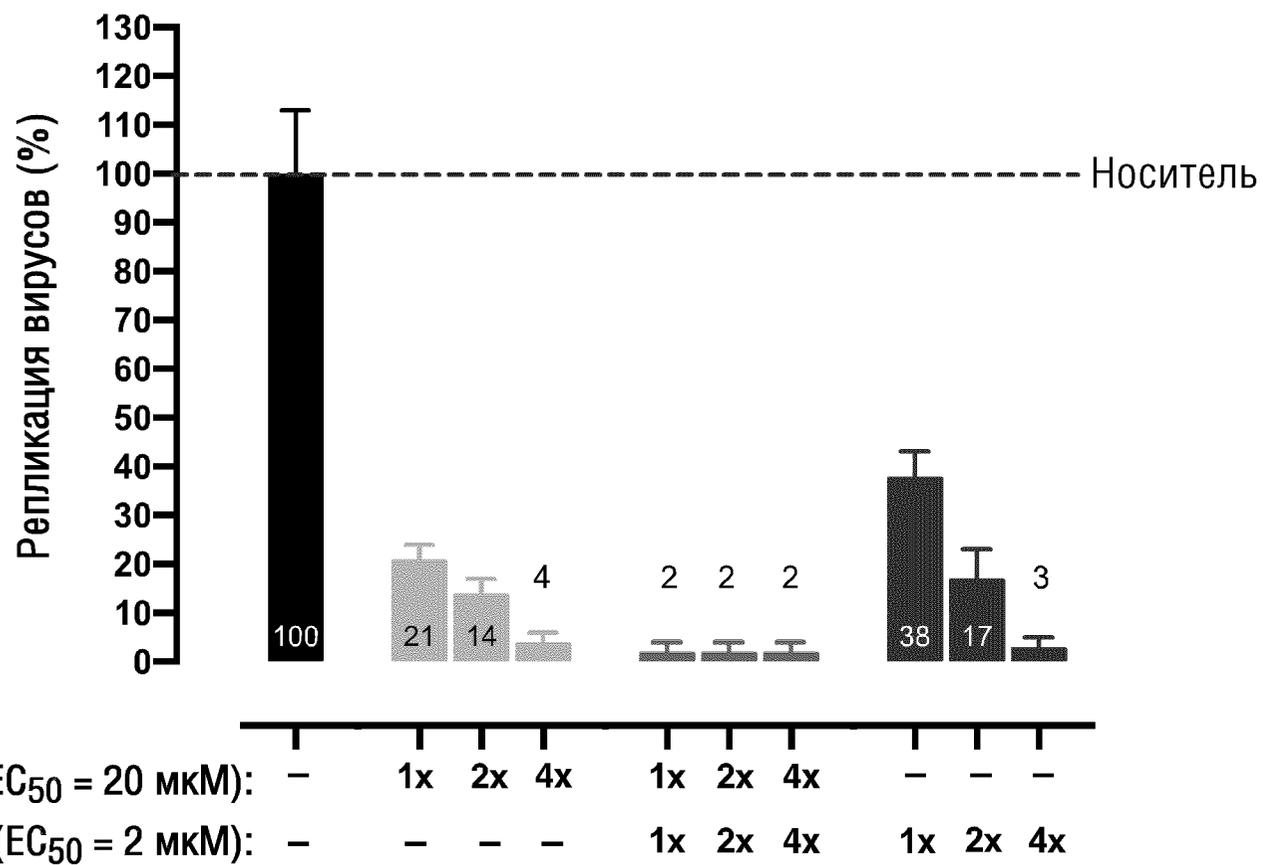
склероз, боковой амиотрофический склероз, красную волчанку, воспалительную болезнь кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащая одно или большее количество дополнительных терапевтических средств, выбранных из противовирусных средств, противовоспалительных средств, иммуносупрессорных и/или иммуномодулирующих средств, стероидов, нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминов, анальгетиков и подходящих их смесей.

По доверенности

ФИГ.1



1/1