

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.02

(22) Дата подачи заявки
2022.12.23

(51) Int. Cl. C07C 233/60 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ DНОДН, СОДЕРЖАЩИЕ БИОИЗОСТЕР КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 21217534.3; 22201158.7

(32) 2021.12.23; 2022.10.12

(33) EP

(86) PCT/EP2022/087752

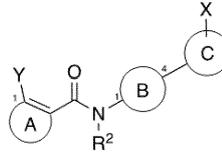
(87) WO 2023/118576 2023.06.29

(71) Заявитель:
ИММУНИК АГ (DE)

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

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

(57) Изобретение относится к новым, необязательно дейтерированным, соединениям формулы (I) и их применению в качестве лекарственного средства



202491472
A1

202491472

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581382EA/23

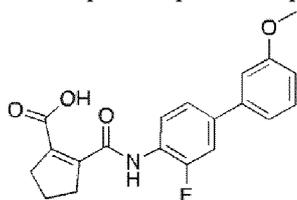
ИНГИБИТОРЫ DHODH, СОДЕРЖАЩИЕ БИОИЗОСТЕР КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), имеющим биоизостерический фрагмент карбоновой кислоты и необязательно дейтерированным, фармацевтическим составам, содержащим их, способу их получения и их применению в качестве лекарственного средства, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, для лечения различных заболеваний, при которых желательно ингибирование DHODH.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Видофлудимус кальций (IMU-838) представляет собой селективный и мощный пероральный иммуномодулятор дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) второго поколения, разрабатываемый для лечения ряда хронических воспалительных заболеваний, включая возвратно-ремиттирующий рассеянный склероз (rrMS):



видофлудимус

Механизм действия видофлудимуса кальция, низкомолекулярного селективного иммуномодулятора, заключается в ингибировании внутриклеточного метаболизма активированных иммунных Т- и В-клеток путем блокирования фермента DHODH. Ингибирование фермента DHODH приводит к метаболическому стрессу в метаболически активированных лимфоцитах, что приводит к снижению количества провоспалительных цитокинов и, как следствие, к апоптозу активированных иммунных клеток. Блокирование активности фермента DHODH оказывает селективное воздействие на метаболически активированные иммунные клетки, злокачественные клетки и инфицированные вирусом клетки. Таким образом, ингибирование DHODH не должно приводить к общим антипролиферативным эффектам в других клетках. IMU-838, в качестве ингибитора DHODH второго поколения, разрабатывается для отделения желаемых иммуномодулирующих эффектов от профиля нежелательных побочных эффектов, вызванных нецелевыми эффектами, таких как нейтропения, алоpecia и диарея. Дополнительным преимуществом ингибиторов DHODH, таких как IMU-838, является их прямой противовирусный эффект. При длительном лечении иммунодепрессантами наблюдалась реактивация латентных вирусов. Это может привести к серьезным инфекциям, таким как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, которая может привести к летальному исходу.

PP-001 является еще одним ингибитором DHODH того же структурного класса для лечения заболеваний сетчатки, таких как увеит, диабетический отек желтого пятна и окклюзия вен сетчатки, которые в настоящее время проходят клинические испытания. На животных моделях уже продемонстрирована высокая эффективность лечения синдрома сухого глаза и вирусного конъюнктивита.

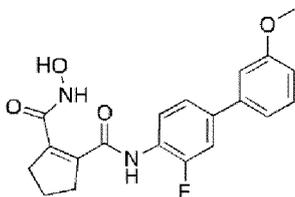
На сегодняшний день, соединения этого структурного класса (например, IMU-838 или PP-001) содержат функциональную группу карбоновой кислоты в качестве важного компонента фармакофора. Однако присутствие этого фрагмента может представлять собой проблему. Например, снижение способности пассивно диффундировать через биологические мембраны может создать серьезную проблему, особенно в контексте открытия лекарств для центральной нервной системы, где гематоэнцефалический барьер может быть относительно непроницаемым для отрицательно заряженных карбоксилатов. Более того, идиосинкразическая токсичность лекарственных средств, возникающая в результате метаболизма карбоновой кислоты (например, глюкуронидация), была связана с отказом от продаваемых лекарственных средств. Транспортёр уратов 1 (URAT-1) представляет собой транспортёр уратов и обменник урат-анион, который регулирует уровень уратов в крови. Известно, что лекарственные средства, содержащие карбоновые кислоты (например, пробенецид, салициловую кислоту или фенофибриновую кислоту), распознаются и взаимодействуют с URAT-1, влияя на экскрецию мочевой кислоты с мочой. Кроме того, при высоких дозах видофлудимуса наблюдалось снижение уровня мочевой кислоты в крови и увеличение количества эритроцитов в моче, что в очень редких случаях проявлялось симптоматической гематурией в течение первых 7 дней лечения (WO2019/101888). Этот эффект обусловлен взаимодействием видофлудимуса с URAT-1 (Drugs R&D 2019;19:351).

Таким образом, по-прежнему существует необходимость в разработке новых ингибиторов DHODH. В частности, существует необходимость в разработке ингибиторов DHODH с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Этого можно достичь путем замены атома(ов) водорода на атом(ы) дейтерия в молекуле. Ковалентная связь C-H слабее, чем идентичная в остальной связи C-D, из-за кинетического изотопного эффекта. Разрыв связей C-H является общей особенностью метаболизма лекарственных средств, и разрыв аналогичной связи C-D может быть более трудным и поэтому снижает скорость метаболизма. Замена H на D в малых молекулах может привести к значительному снижению метаболизма, что приведет к полезным изменениям биологического действия лекарственных средств. Замена также может иметь эффект снижения токсичности за счет уменьшения образования токсичного метаболита (*J. Med. Chem.* 2019;62:5276). Дейтерированные аналоги имеют одинаковый механизм действия, однако ожидается, что они будут метаболизироваться медленнее и с меньшей вариабельностью между пациентами по сравнению с не дейтерированной подходящей парой. Обычно считается, что дифференцированный фармакокинетический профиль может потенциально повысить эффективность, уменьшить частоту приема, улучшить

переносимость, уменьшить межиндивидуальные колебания метаболизма лекарственного средства и уменьшить межлекарственное взаимодействие.

ИЗВЕСТНЫЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединения формулы (I), содержащие карбоновую кислоту вместо остатка Y, описаны в WO2004/056746, WO2004/056747, WO2004/056797, WO2010/052027, WO2010/128050, WO2012/001148, WO2012/001151, WO2015/169944, WO2015/154820, WO2018/177151, 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), содержащие карбоновую кислоту вместо остатка Y, еще не описаны. Кроме того, соединения формулы (I), содержащие кислотную биоизостерическую функциональную группу, еще не были описаны, за исключением гидроксамовой кислоты Примера 4 из WO2004/056746:



Пример 4 из WO2004/056746

Ингибирующая активность в отношении DHODH человека в этом Примере 4 отнесена к наихудшей категории с $IC_{50} > 5$ мкМ в патентной заявке, тогда как подходящая пара, содержащая карбоновую кислоту (видофлудимус), имеет $IC_{50} < 0,8$ мкМ (WO2003/006425) и, более точно, имеет $IC_{50} 0,134$ мкМ (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 15:4854). Как указано в экспериментальном разделе, мы неожиданно обнаружили, что за счет замены фрагмента карбоновой кислоты другими кислотными биоизостерическими фрагментами, могут быть получены ингибиторы DHODH с полезными свойствами (например, улучшенной активностью ингибирования DHODH, пониженной липофильностью, улучшенной микросомальной стабильностью/клиренсом и/или биодоступностью).

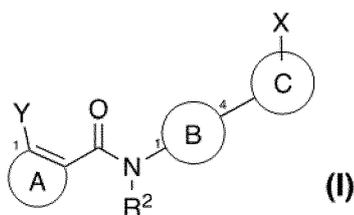
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **Фигуре 1** изображен типовой результат эксперимента, в котором **Пример 1** комбинируют с аналогом нуклеозида **EIDD-1931** (CAS: 3258-02-4). Данные показывают синергетический противовирусный эффект на SARS-CoV-2 в разных дозах.

На **Фигуре 2** изображены типовые кривые ингибирования DHODH человека для **Примера 4/33** и подходящих пар, упомянутых в известном уровне техники.

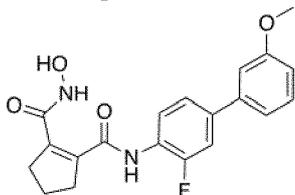
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



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

цикл A, B, C и остатки X, Y и R² определены как в пункте 1, с оговоркой, что исключена следующая структура:



Соединения настоящего изобретения обладают аналогичной или лучшей ингибирующей активностью в отношении DHODH по сравнению с известными ингибиторами DHODH. Кроме того, соединения по настоящему изобретению демонстрируют дополнительные полезные свойства, такие как пониженная липофильность, пониженное взаимодействие с транспортером URAT1, улучшенная микросомальная стабильность/клиренс и/или улучшенная биодоступность благодаря биоизостерическому фрагменту карбоновой кислоты. Дополнительную улучшенную микросомальную стабильность и/или улучшенную биодоступность можно получить при использовании в качестве лекарственного средства за счет замены водорода на дейтерий в определенных положениях.

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

Настоящее изобретение дополнительно направлено на соединения формулы (I) для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, опосредованных DHODH.

Соответственно, настоящее изобретение относится к профилактике и/или лечению заболевания, нарушения, терапевтического показания или медицинского состояния, которое выбрано из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, вызванные протозойными инвазиями у людей и животных, заболевания, вызванные вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астму, трансплантацию или артропатию. Более конкретно, заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, включающей реакции «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рак, COVID-19,

грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов, противовирусных агентов, иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных агентов, анальгетиков и их подходящих смесей.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

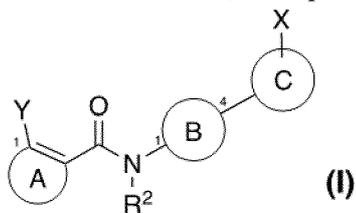
Соединение 2-((3-фтор-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота, также известное как видофлудимус, представляет собой перорально вводимый ингибитор DHODH. Кальциевая соль видофлудимуса известна как IMU-838. IMU-838 в настоящее время находится на третьей фазе клинических испытаний для лечения рассеянного склероза, а также клинических испытаний при язвенном колите и первичном склерозирующем холангите.

Соединение 3-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиофен-2-карбоновая кислота, также известное как PP-001, представляет собой ингибитор DHODH для местного введения. PP-001 в настоящее время проходит клинические испытания для лечения кератоконъюнктивита и не инфекционного увеита.

Видофлудимус, IMU-838 и PP-001 в целом хорошо переносятся в нескольких клинических исследованиях. Несмотря на потенциальную положительную активность видофлудимуса, IMU-838 и PP-001, существует постоянная потребность в новых соединениях для лечения вышеупомянутых заболеваний и состояний, которые улучшают нецелевые свойства и улучшают метаболизм и фармакокинетические (DMPK) свойства лекарственных средств. Улучшение нецелевых свойств и DMPK свойств может привести к положительным изменениям в профиле безопасности, эффективности и переносимости соединений.

Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя изобретение будет описано вместе с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения этими вариантами осуществления. Скорее, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определенный формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается описанными в настоящем документе способами и материалами, но включает любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые можно использовать в практике настоящего изобретения. В случае, если одна или несколько включенных ссылок на литературу, патенты или подобные материалы отличаются от настоящей заявки или противоречат ей, включая, но не ограничиваясь ими, определенные термины, использование терминов, описанные методы или подобные, данная заявка имеет преимущественную силу.

В одном аспекте, изобретение относится к соединению Формулы (I):



или его энантиомеру, диастереомеру, таутомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой соли, где

A выбран из 5-членного гетероарила, циклопентенила и гетероциклопентенила, имеющего один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A не замещен или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными 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, где кольцо A имеет один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенных дейтерием;

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

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR²¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹, C₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-CO₂R²¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR²¹, C₀₋₆-алкилен-CONR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-NR²¹-COR²¹, C₀₋₆-алкилен-NR²¹-CONR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-O-CONR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-NR²¹-CO₂R²¹, C₀₋₆-алкилен-NR²¹R²²,

где алкил, алкилен, 3-6-членный циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными 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 в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными 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 -NR² в кольце B находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу C,

B имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

C выбран из группы, состоящей из 5-10-членного циклоалкила, 4-10-членного

гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 6- или 10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR³¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), 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-NR³¹S(=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 не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными 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 в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

C имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

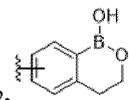
X выбран из H, D, галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкила, O-галоген-C₁₋₆-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², 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 N, O, или S,

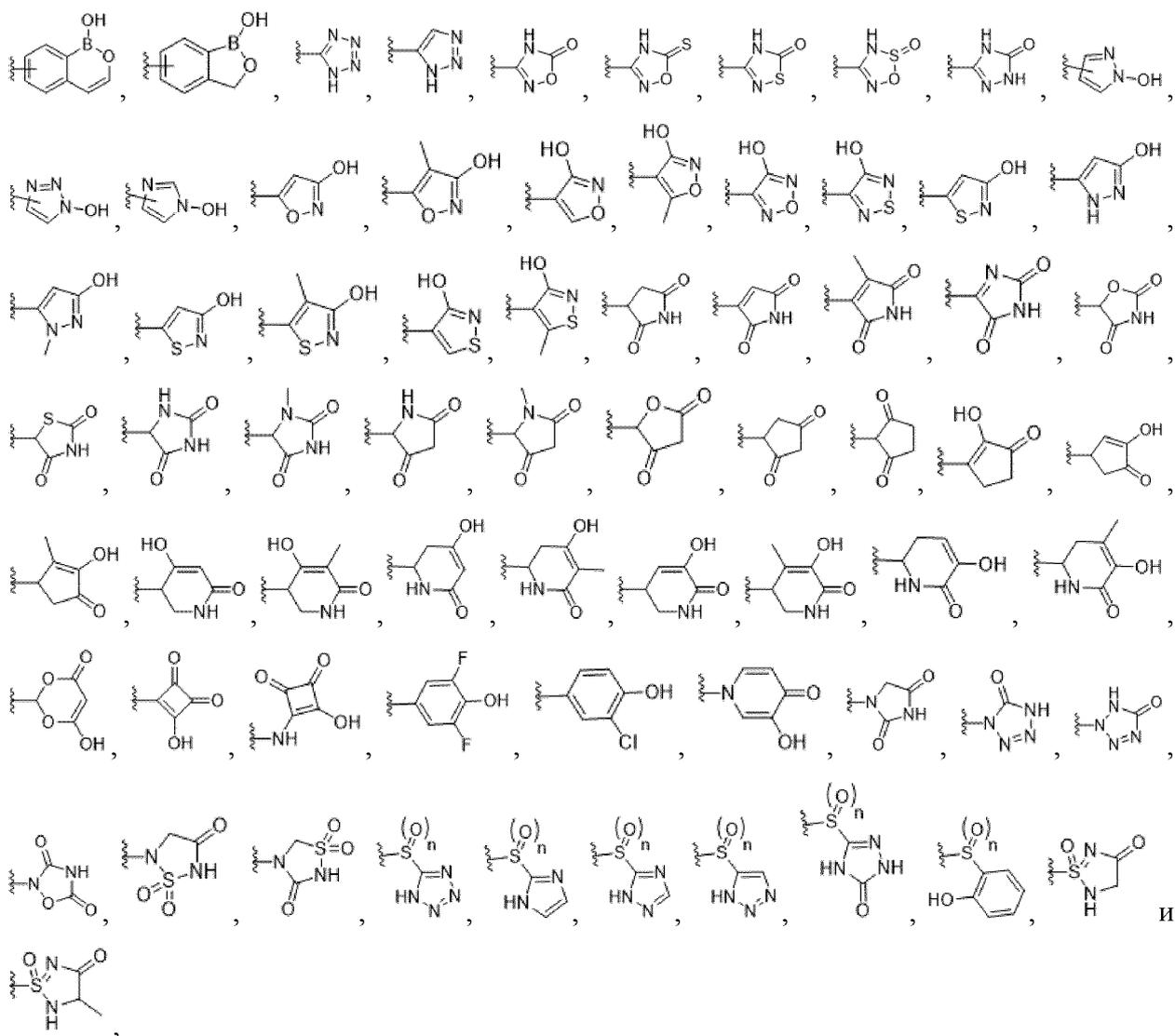
где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

X имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

Y выбран из -CONH-CN, -CONHOH, -CONHOR¹⁰, -CONR¹⁰OH, -C(=NOH)NR¹¹R¹², -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_y(=NR¹³)_yNR¹¹R¹², -SO₃H, -S(=O)_x(=NR¹³)_yNHCOR¹⁰,

-S(=O)_x(=NR¹³)_yNHR¹¹, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(NR¹¹R¹²)OH, -P(=O)R¹¹(OH), -B(OH)₂,





Y имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R² выбран из H и C₁₋₆-алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -OH, оксо, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹⁰ выбран из C₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного

гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³¹, R³², R⁴¹, R⁴² независимо выбраны из H, С₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R¹¹ и/или R¹² и/или R²¹ и/или R²² и/или R³¹ и/или R³² и/или R⁴¹ и/или R⁴² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R¹¹ и R¹², R²¹ и R²², R³¹ и R³², R⁴¹ и R⁴², соответственно, взятые 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 не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила,

R¹¹ и/или R¹² и/или R²¹ и/или R²² и/или R³¹ и/или R³² и/или R⁴¹ и/или R⁴² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹³, R²³, R³³, R⁴³ независимо выбраны из H, -CN, -NO₂, С₁₋₆-алкила, -СО-О-С₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

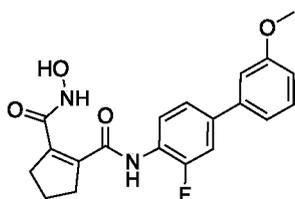
R¹³ и/или R²³ и/или R³³ и/или R⁴³ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо выбраны из 0-2;

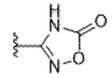
при условии, что сумма целых чисел m и n для остатка, связанного с тем же атомом серы, независимо выбрана из 0-2;

при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с тем же атомом серы, независимо выбрана из 0-2;

и при условии, что следующая структура исключена:



В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из $-\text{CONH-CN}$, $-\text{CONHOR}^{10}$, $-\text{CONR}^{10}\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, -

$\text{CONHS}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{13})_y\text{R}^{10}$, $-\text{CONHS}(=\text{O})_y(=\text{NR}^{13})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, ,  ;

R^{10} выбран из C_{1-3} -алкила, циклопропила или оксетан-3-ила,

где алкил, циклопропил или оксетан-3-ил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H или C_{1-3} -алкила,

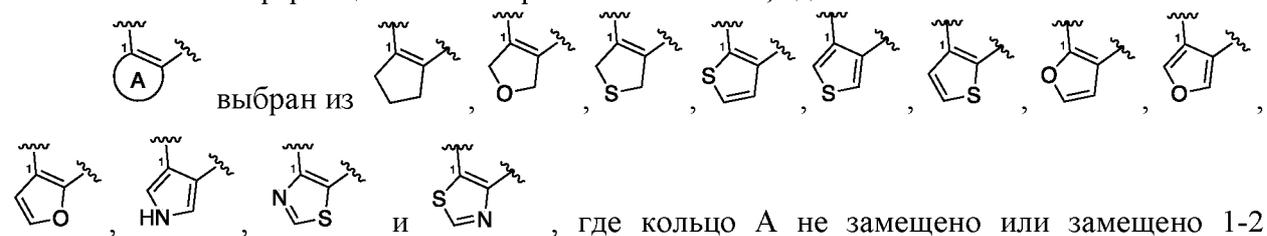
где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{11} и/или R^{12} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{13} выбран из H, $-\text{CN}$ и C_{1-3} -алкила,

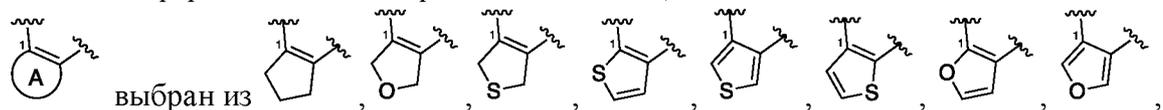
где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{13} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

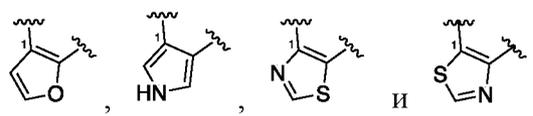
x равен 1 и y равен 1 или x равен 2 и y равен 0.

В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

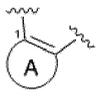
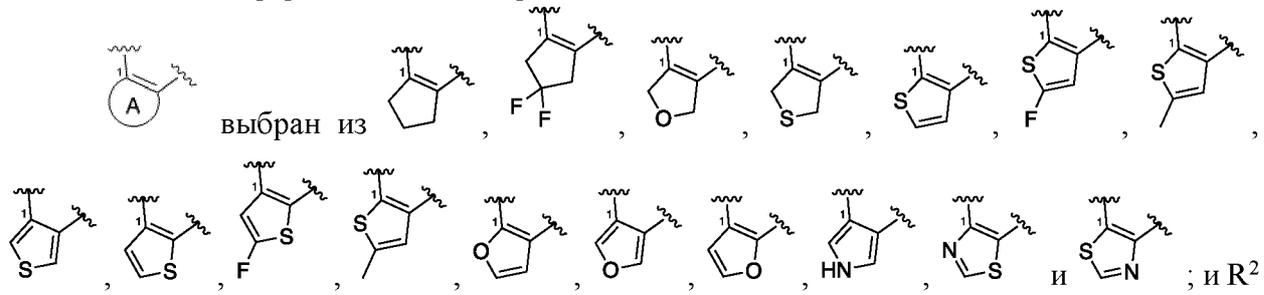


В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

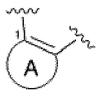
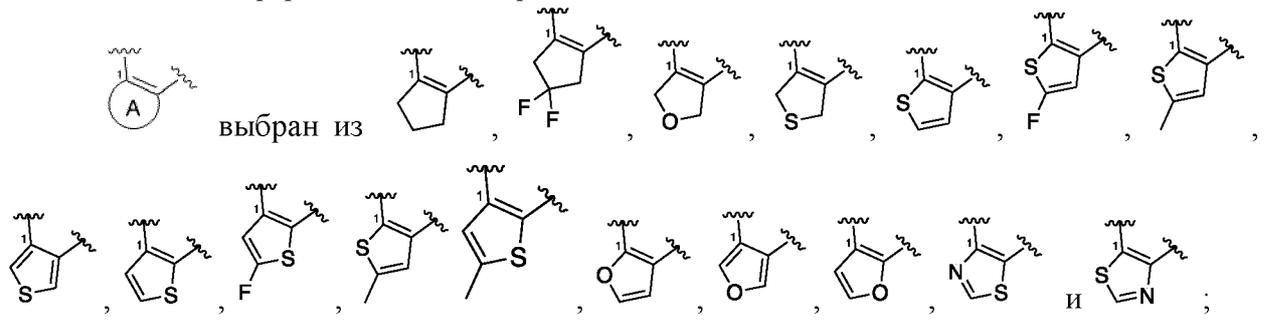


 , где кольцо А не замещено или замещено 1-2 заместителями, независимо выбранными их группы, состоящей из фтора и метила; и R² представляет собой H.

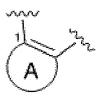
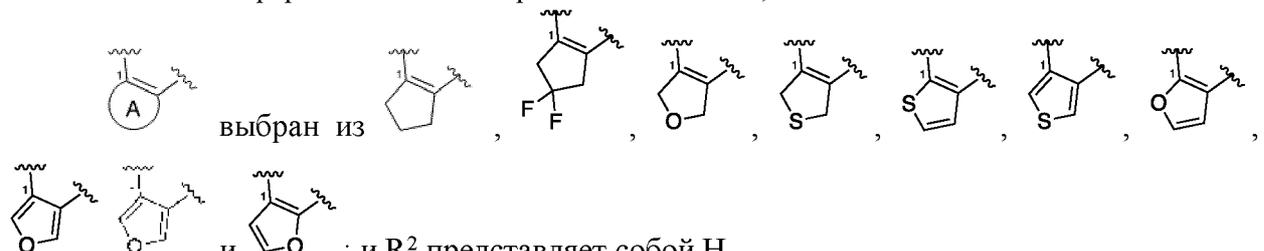
В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

 выбран из  ; и R² представляет собой H.

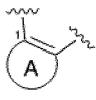
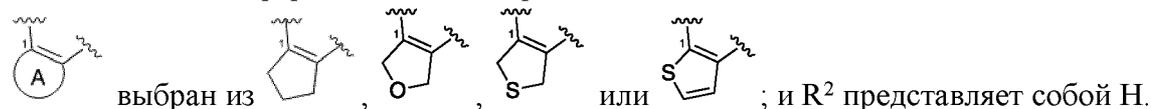
В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

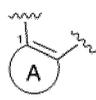
 выбран из  ; и R² представляет собой H.

В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

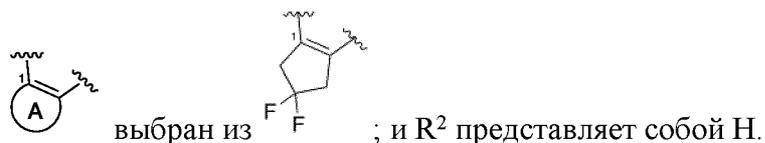
 выбран из  ; и R² представляет собой H.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

 выбран из  ; и R² представляет собой H.

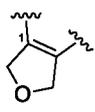
В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где  выбран из  ; и R²

представляет собой H. В равноценно конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



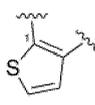
В равноценно конкретном варианте осуществления, соединение представлено

Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где 

выбран из  ; и R² представляет собой H.

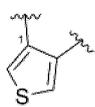
В равноценно конкретном варианте осуществления, соединение представлено

Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где 

выбран из  ; и R² представляет собой H.

В равноценно конкретном варианте осуществления, соединение представлено

Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где 

выбран из  ; и R² представляет собой H.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где один или несколько атомов водорода в любом заместителе замещены дейтерием.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где один или несколько атомов водорода в любом заместителе замещены дейтерием, при условии, что уровень включения дейтерия на каждом заместителе, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52.5%.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где один или несколько атомов водорода в кольце С или любом заместителе кольца С замещен дейтерием.

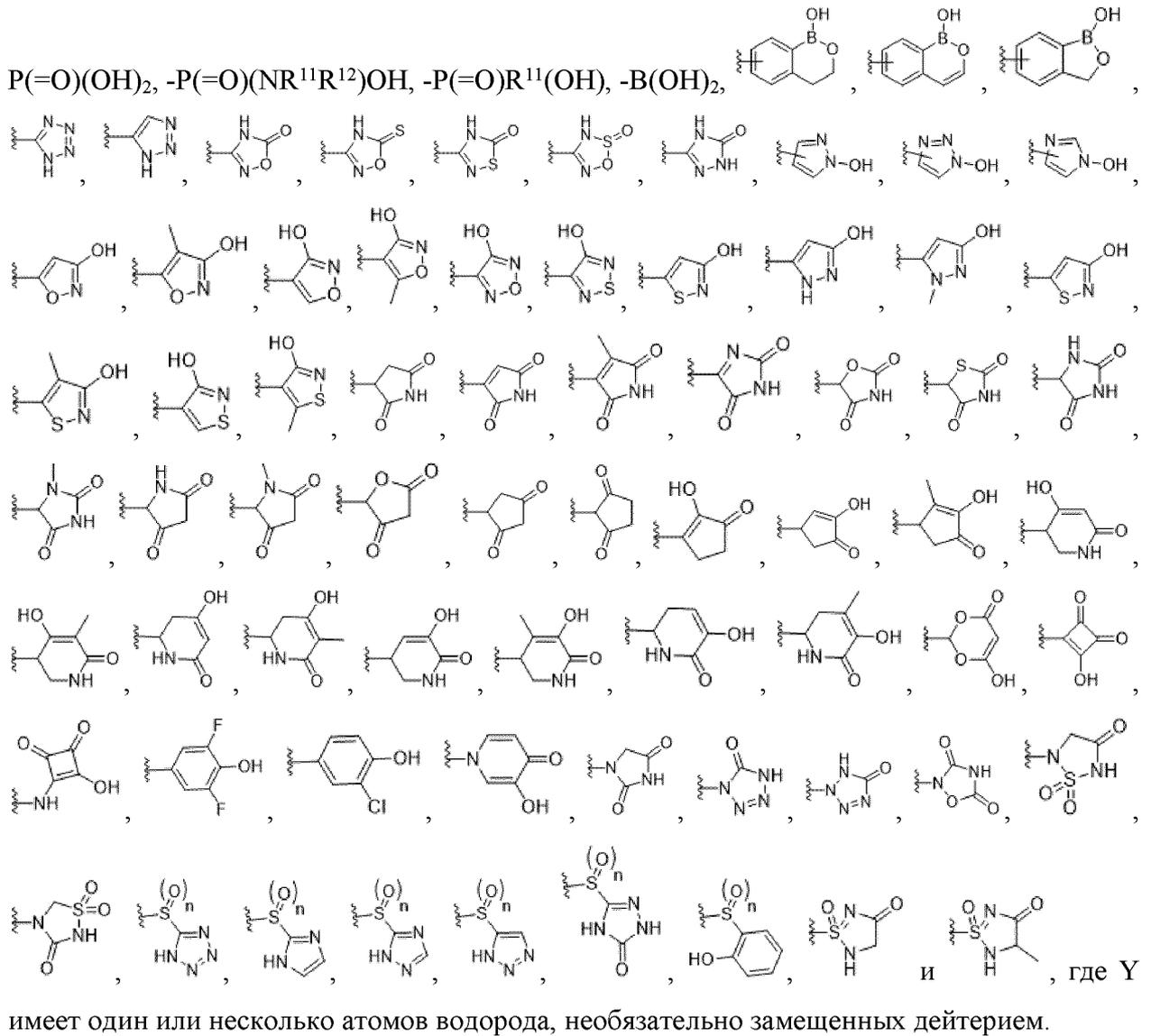
В наиболее конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где один или несколько атомов водорода в остатке Х замещены дейтерием.

В преобладающем конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где остаток Х

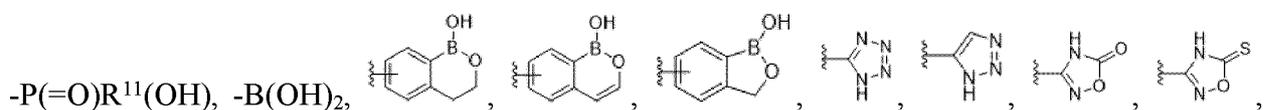
представляет собой OCD_3 .

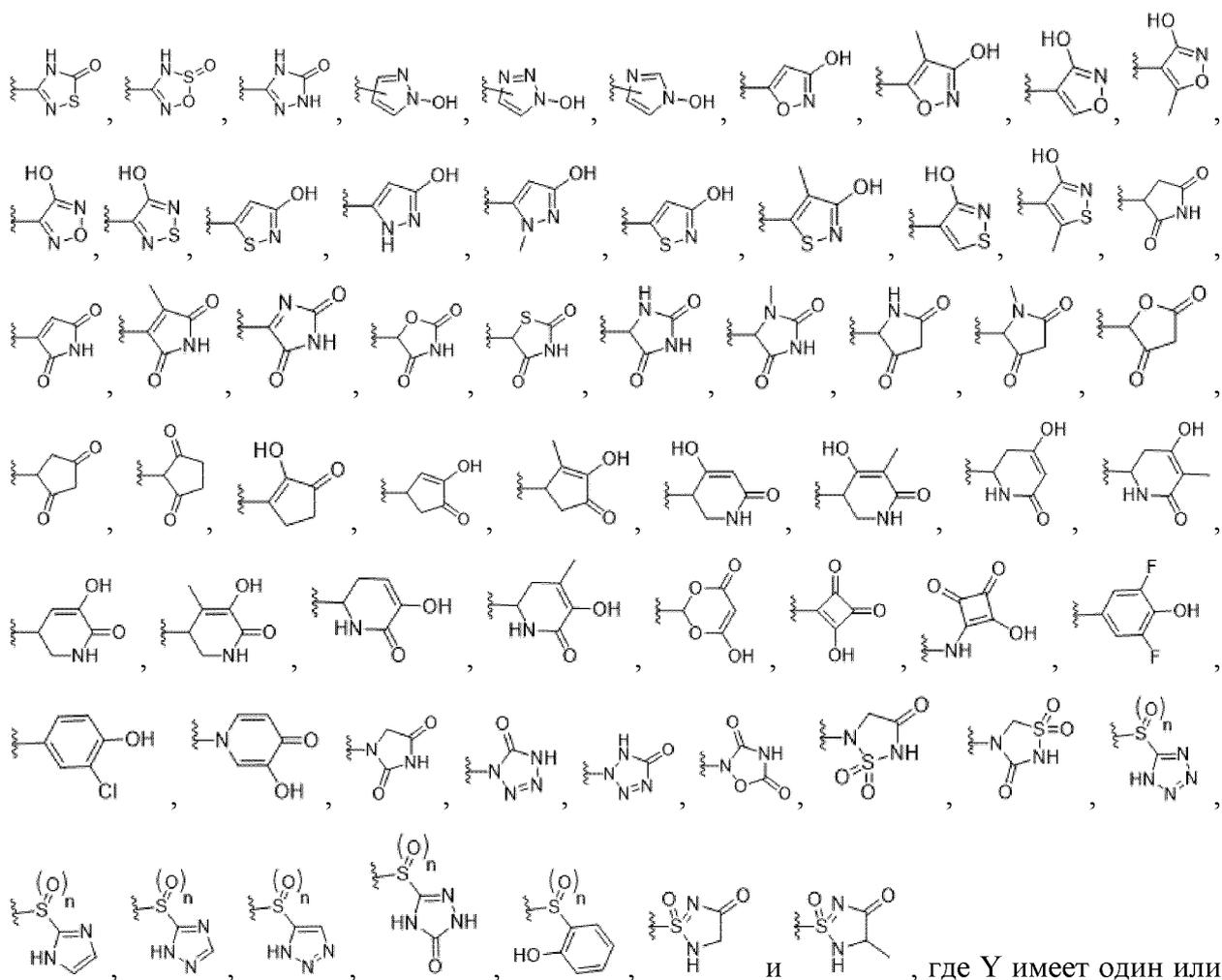
В одном конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где один или несколько атомов водорода в остатке Y замещены дейтерием.

В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из $-CONH-CN$, $-CONHOH$, $-CONHOR^{10}$, $-CONR^{10}OH$, $-C(=NOH)NR^{11}R^{12}$, $-CONHS(=O)_x(=NR^{13})_yR^{10}$, $-CONHS(=O)_y(=NR^{13})_yNR^{11}R^{12}$, $-SO_3H$, $-S(=O)_x(=NR^{13})_yNHCOR^{10}$, $-S(=O)_x(=NR^{13})_yNHR^{11}$,

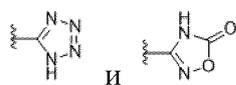


В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из $-CONH-CN$, $-CONHOR^{10}$, $-C(=NOH)NR^{11}R^{12}$, $-CONHS(=O)_x(=NR^{13})_yR^{10}$, $-CONHS(=O)_y(=NR^{13})_yNR^{11}R^{12}$, $-SO_3H$, $-S(=O)_x(=NR^{13})_yNHCOR^{10}$, $-S(=O)_x(=NR^{13})_yNHR^{11}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(NR^{11}R^{12})OH$,





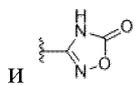
В одном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из CONH-CN, -CONHOR¹⁰, -C(=NOH)NR¹¹R¹², -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_y(=NR¹³)_yNR¹¹R¹²,



и , где Y имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

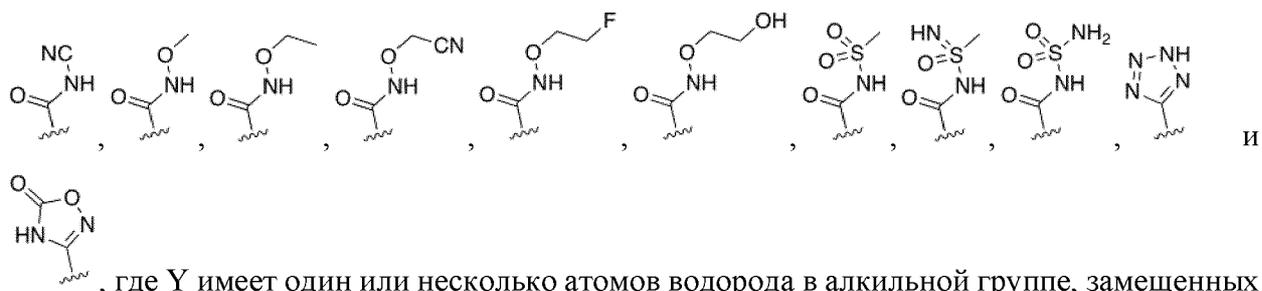
В даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из

-CONH-CN, -CONHOR¹⁰, -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_y(=NR¹³)_yNR¹¹R¹²,

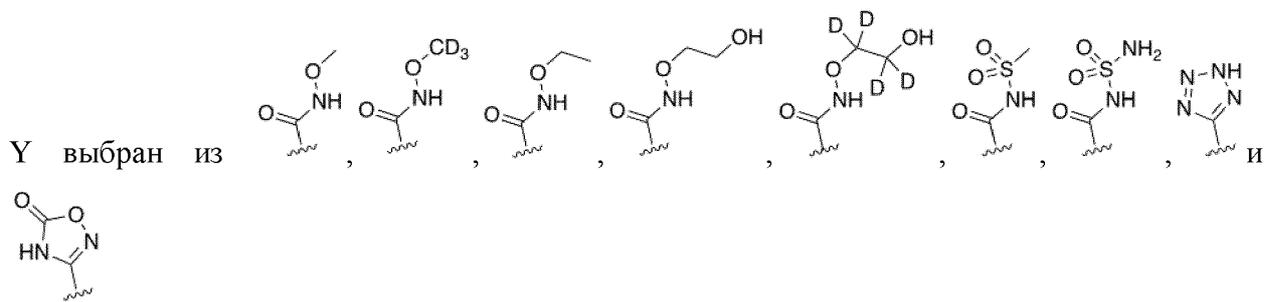


и , где Y имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В даже наиболее конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где Y выбран из



В подобном даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



В одном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHOR}^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-6} -алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), $-\text{OH}$, оксо, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкила и $-\text{O}$ -галоген- C_{1-4} -алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S; и R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В одном конкретном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHOR}^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-6} -алкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, оксо, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкила и $-\text{O}$ -галоген- C_{1-4} -алкила; и R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В более конкретном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHOR}^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-3} -алкила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора и $-\text{OH}$; и R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В одном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHS}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, где R^{10} выбран из C_{1-3} -алкила, который необязательно замещен 1-3 фторными заместителями; и R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В конкретном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ или $\text{CONHS}(=\text{O})_2\text{CD}_3$.

В более конкретном варианте осуществления, Y представляет собой $-\text{CONHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$.

В другом конкретном варианте осуществления, Y представляет собой -CONHS(=O)₂NH₂.

В одном варианте осуществления, R¹⁰ выбран из C₁₋₃-алкила, циклопропила или оксетан-3-ила, где алкил, циклопропил или оксетан-3-ил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -OH, оксо, -OMe, -OCHF₂ и -OCF₃; R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В одном варианте осуществления, R¹⁰ выбран из C₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -OH, оксо, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S; R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В конкретном варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой C₁₋₆-алкил, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -OH, оксо, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила; R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В более конкретном варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой C₁₋₃-алкил, который не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтор, -CN и -OH; R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В даже более конкретном варианте осуществления, R¹⁰ представляет собой CH₃, CD₃, CH₂CH₂OH или CD₂CD₂OH.

В одном варианте осуществления, R¹¹ и R¹² независимо выбраны из H или C₁₋₃-алкила, где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -OH, оксо, -OMe, -OCHF₂ и -OCF₃; R¹¹ и/или R¹² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В конкретном варианте осуществления, R¹¹ и R¹² независимо выбраны из H, CH₃, CD₃.

В более конкретном варианте осуществления, R¹¹ и R¹² представляют собой H.

В одном варианте осуществления, R¹³ выбран из H, -CN и C₁₋₃-алкила, где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -OH, оксо, -OMe, -OCHF₂ и -OCF₃; R¹³ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В более конкретном варианте осуществления, R¹³ представляет собой H.

В одном варианте осуществления, R²¹, R²², R³¹, R³², R⁴¹, R⁴² независимо выбраны из H, CH₃, CD₃.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой

(I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где В представляет собой фенил, пиридил, изохинолинил, хинолинил, нафтил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, бицикло[2.2.2]октанил или имидазо[1,2-а]пиридирил, где фенил, пиридил, изохинолинил, хинолинил, нафтил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, бицикло[2.2.2]октанил или имидазо[1,2-а]пиридирил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂ и CF₃; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

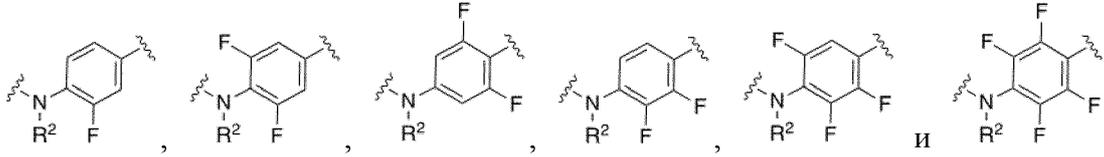
В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где В представляет собой фенил или пиридил, где фенил или пиридил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂ и CF₃; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где В представляет собой фенил, где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, OMe, OCD₃, CHF₂ и CF₃; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

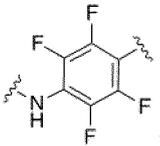
В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где В представляет собой фенил, где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂ и CF₃; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где В представляет собой фенил, где фенил не замещен или замещен 1-4 фторными заместителями; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

В наиболее конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где -NR²В выбран

из ; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

В преобладающем конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где -NR²В

представляет собой ; и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации

по отношению к кольцу С.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

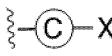
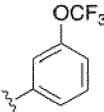
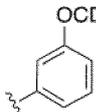
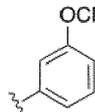
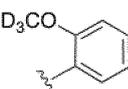
С представляет собой фенил, пиридил или тиазолил, где фенил, пиридил или тиазолил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-фтор-C₁₋₄-алкила, где алкил имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

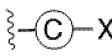
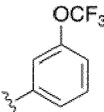
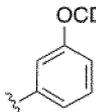
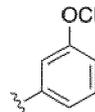
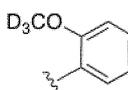
X выбран из D, F, Cl, -CN, C₁₋₄-алкила, фтор-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила и O-фтор-C₁₋₄-алкила, где алкил имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

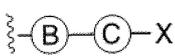
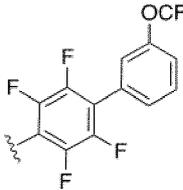
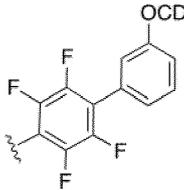
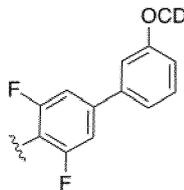
С представляет собой фенил, где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂ и -OCF₃;

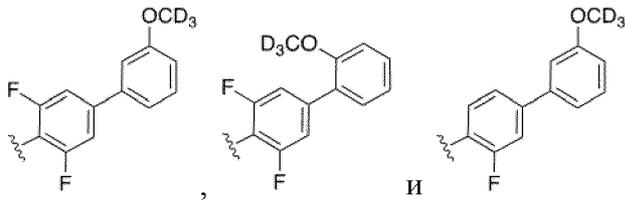
X выбран из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, Et, CD₂CD₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OEt и -OCD₂CD₃.

В одном конкретном варианте осуществления,  выбран из , , , и , где кольцо С необязательно замещено 1-4 заместителями, выбранными из D и F.

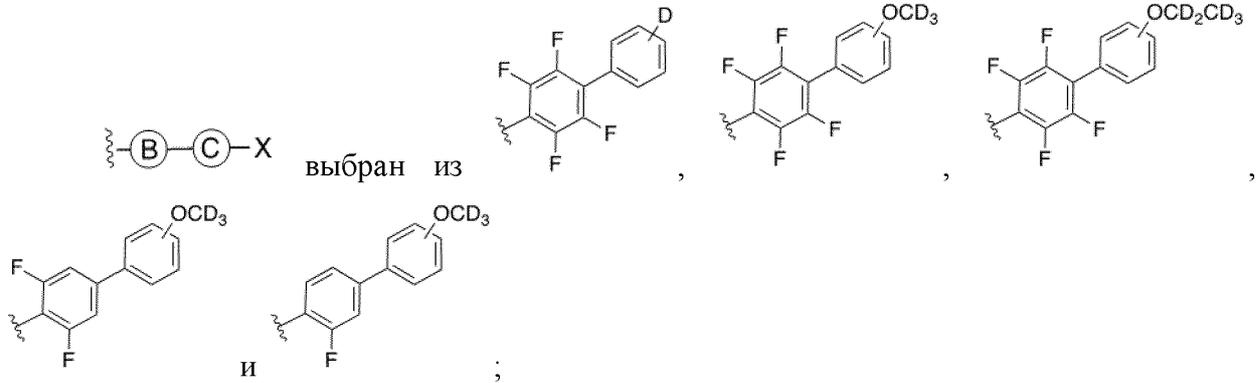
В одном конкретном варианте осуществления,  выбран из , , , и .

В более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

 выбран из , , ,

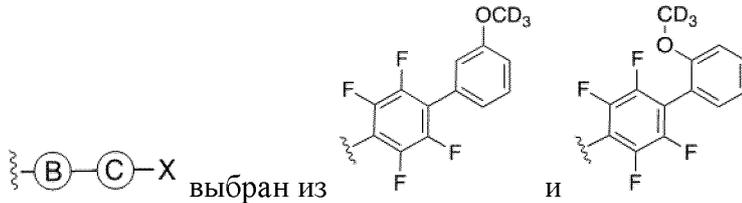


В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

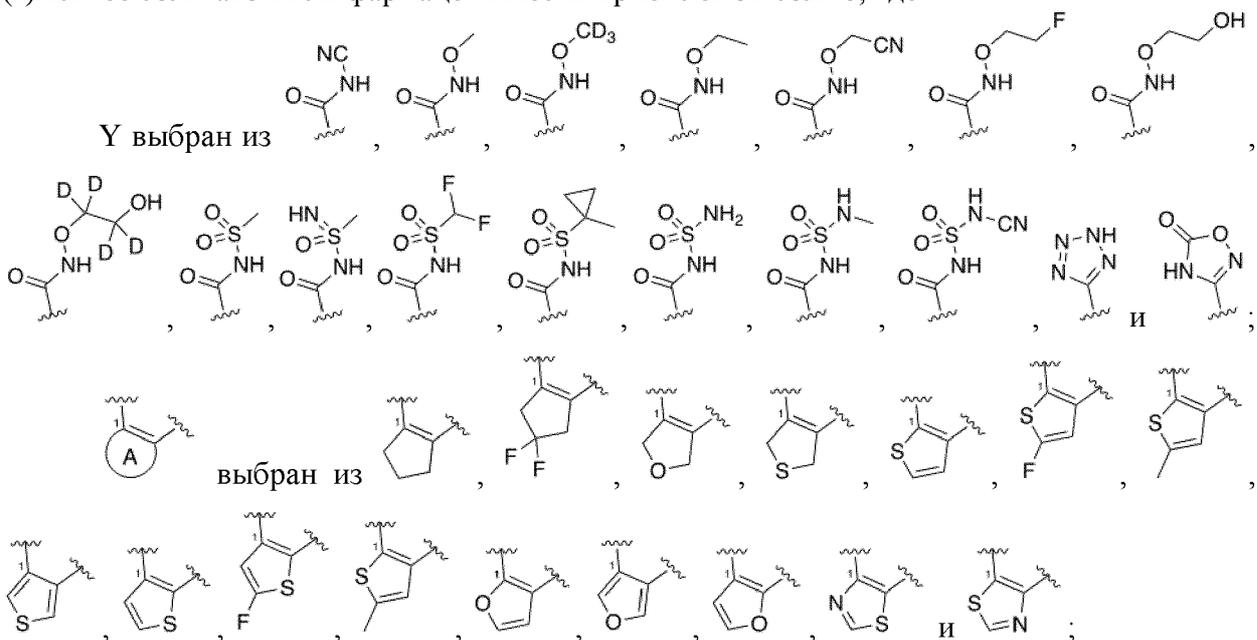


где кольцо С необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из D или F.

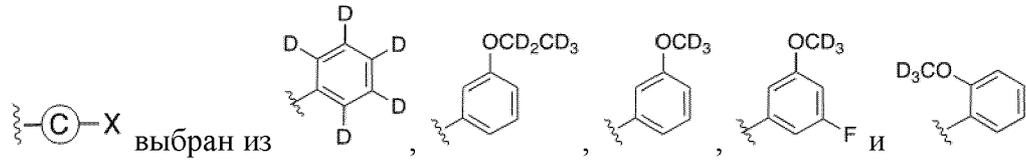
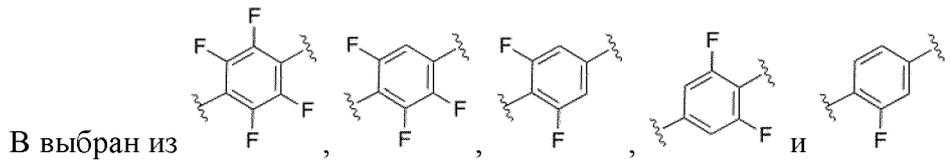
В конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



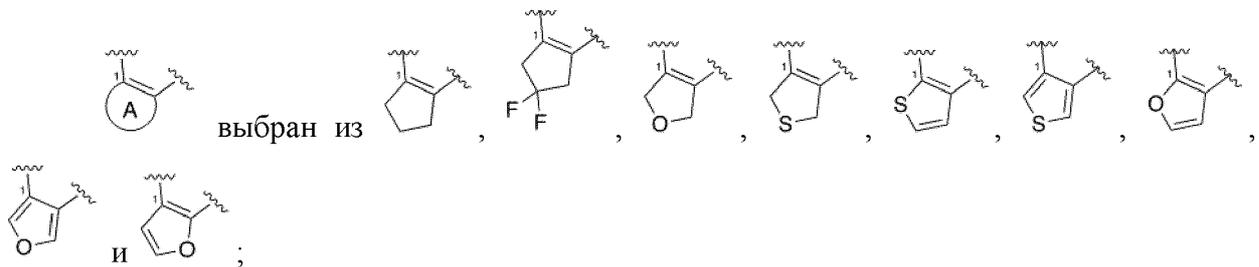
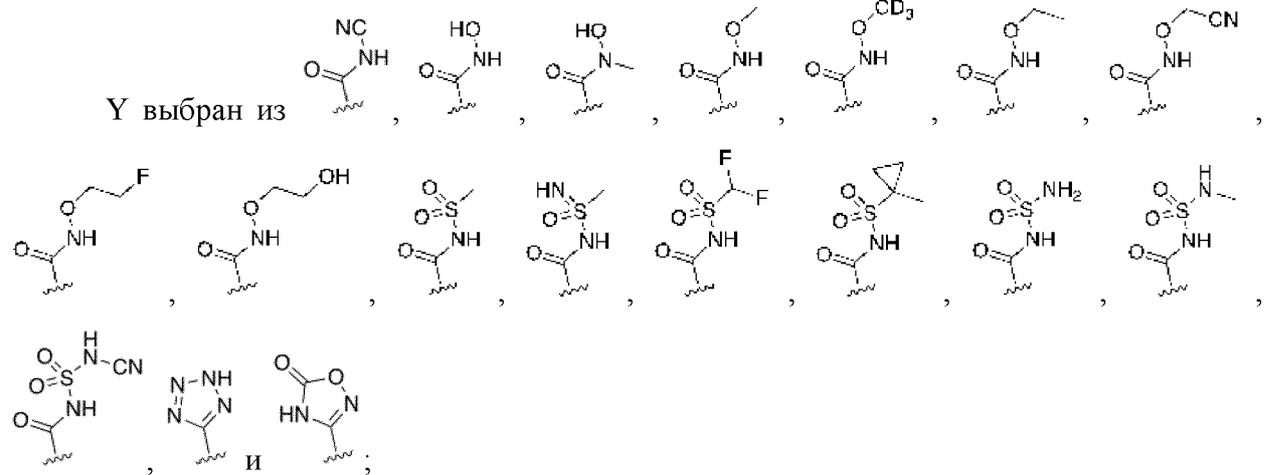
В одном конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



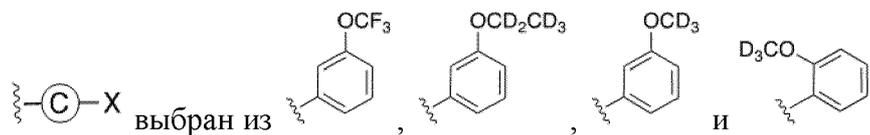
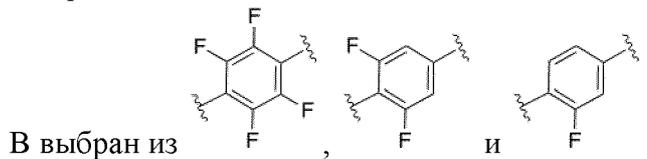
R² представляет собой H;



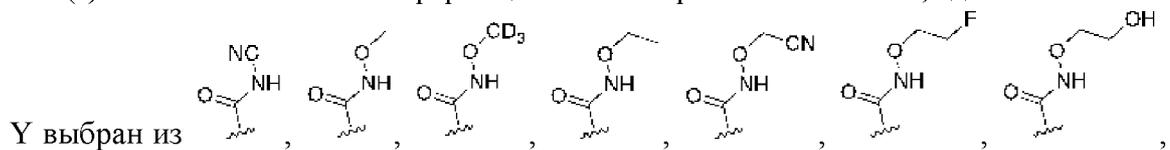
В даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

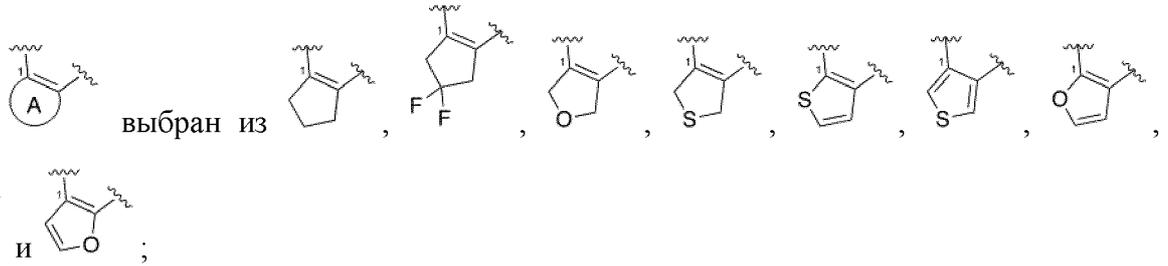
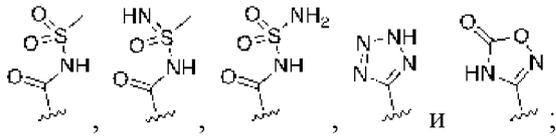


R^2 представляет собой H;

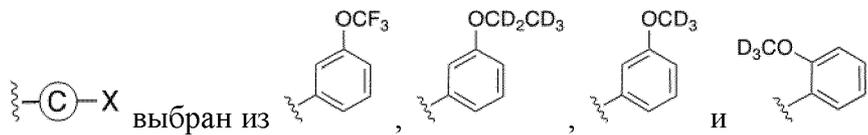
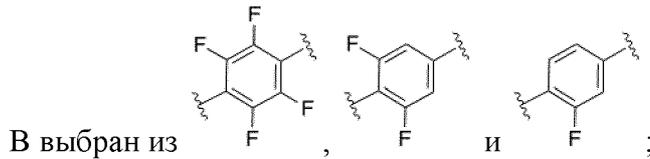


В даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

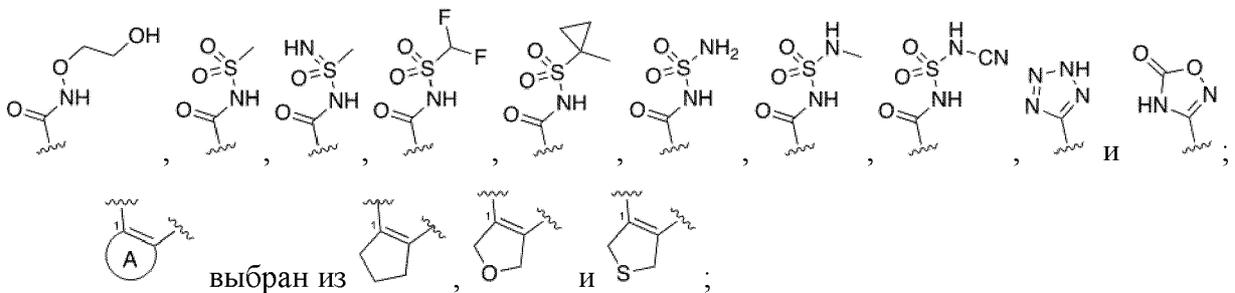
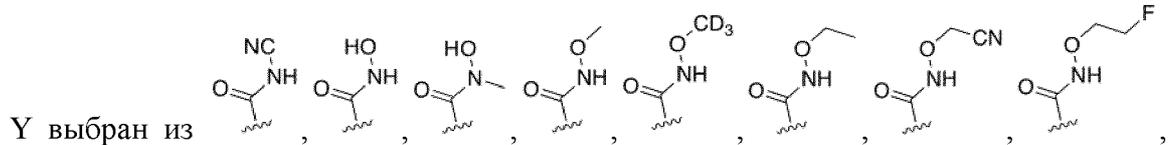




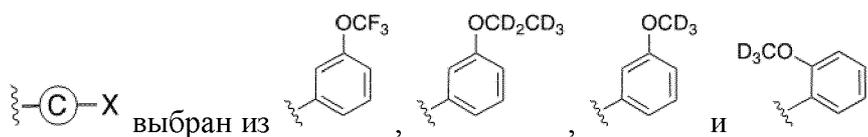
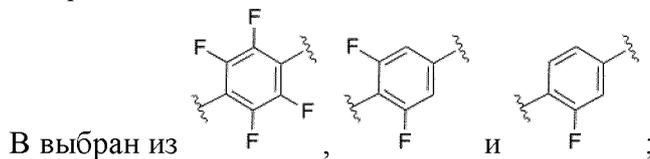
R^2 представляет собой H;



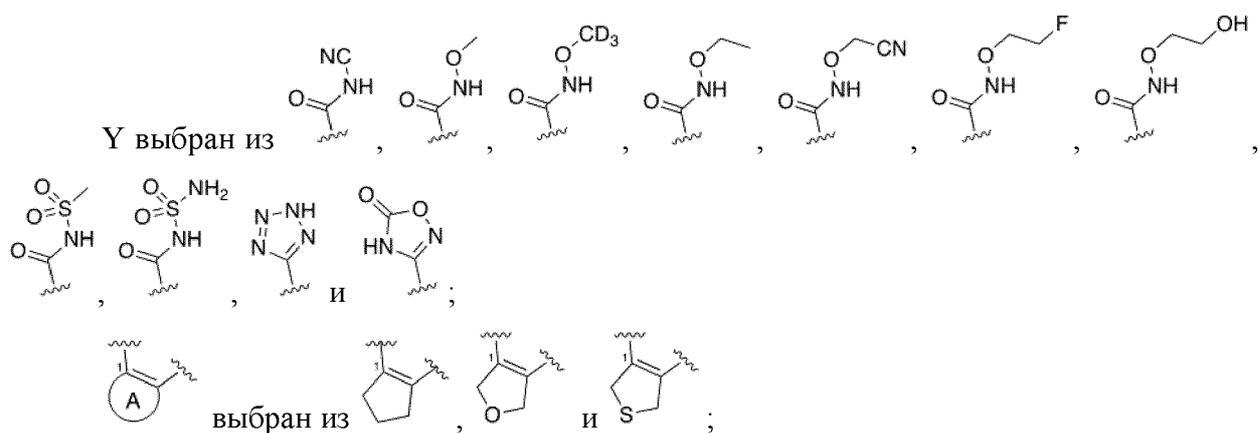
В равном даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



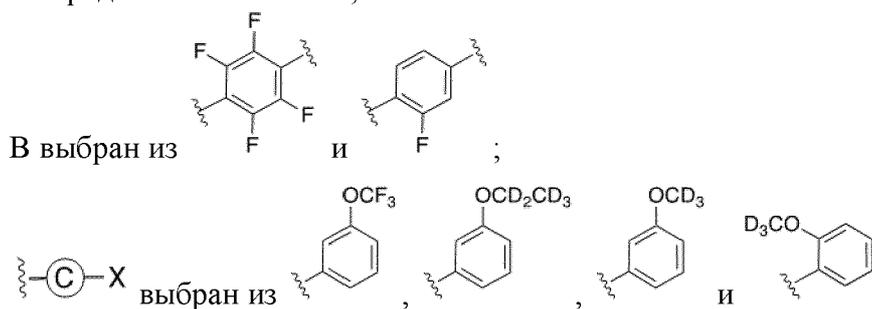
R^2 представляет собой H;



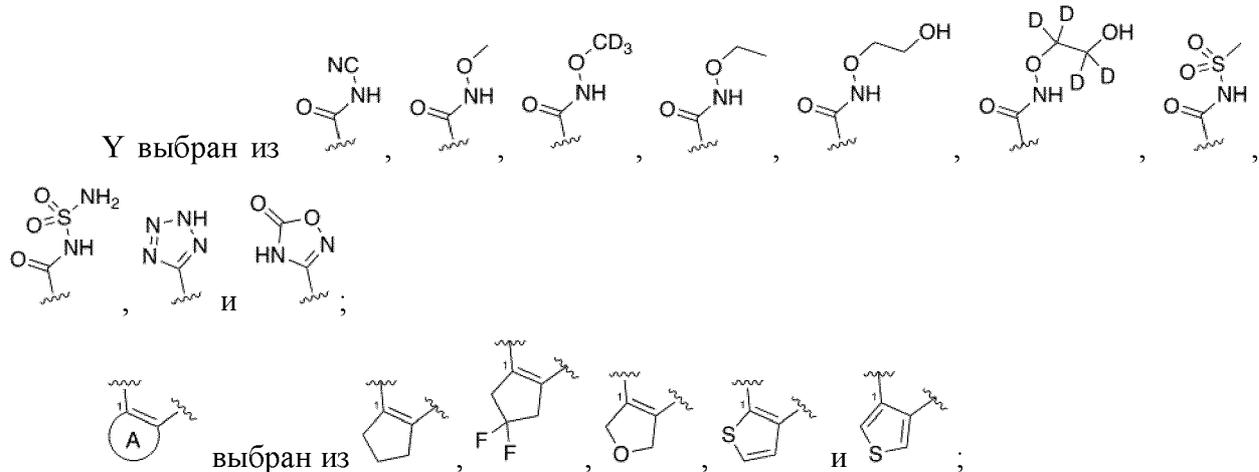
В равном даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где



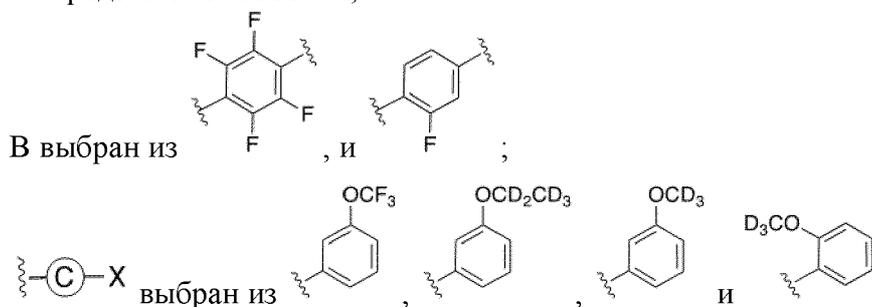
R² представляет собой H;



В равном даже более конкретном варианте осуществления, соединение представлено Формулой (I) или ее сольватом или фармацевтически приемлемой солью, где

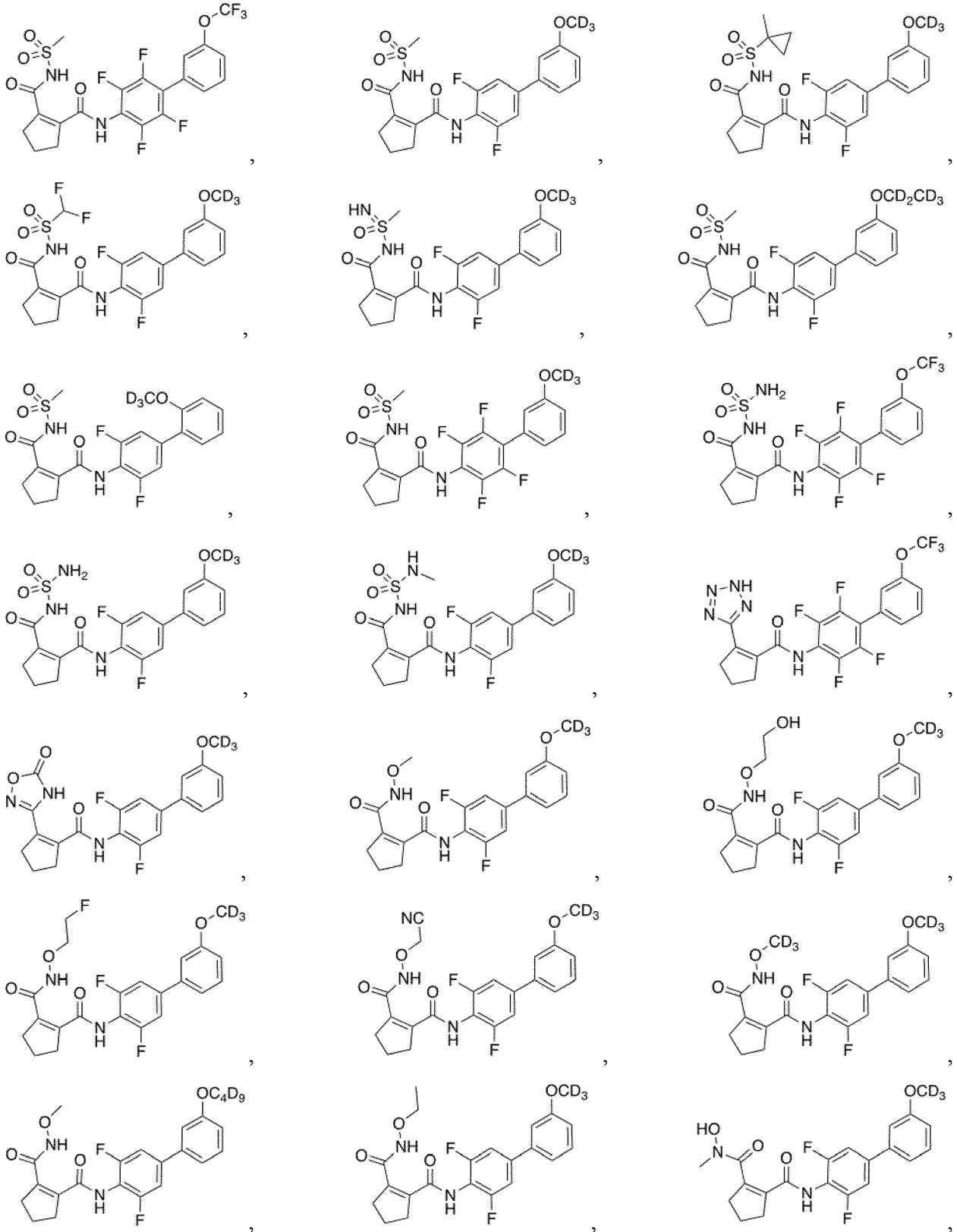


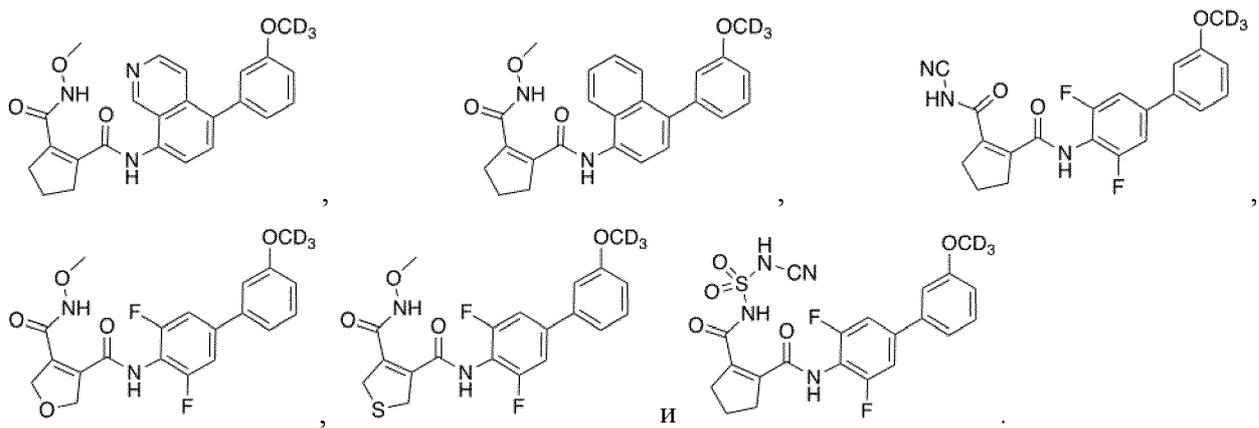
R² представляет собой H;



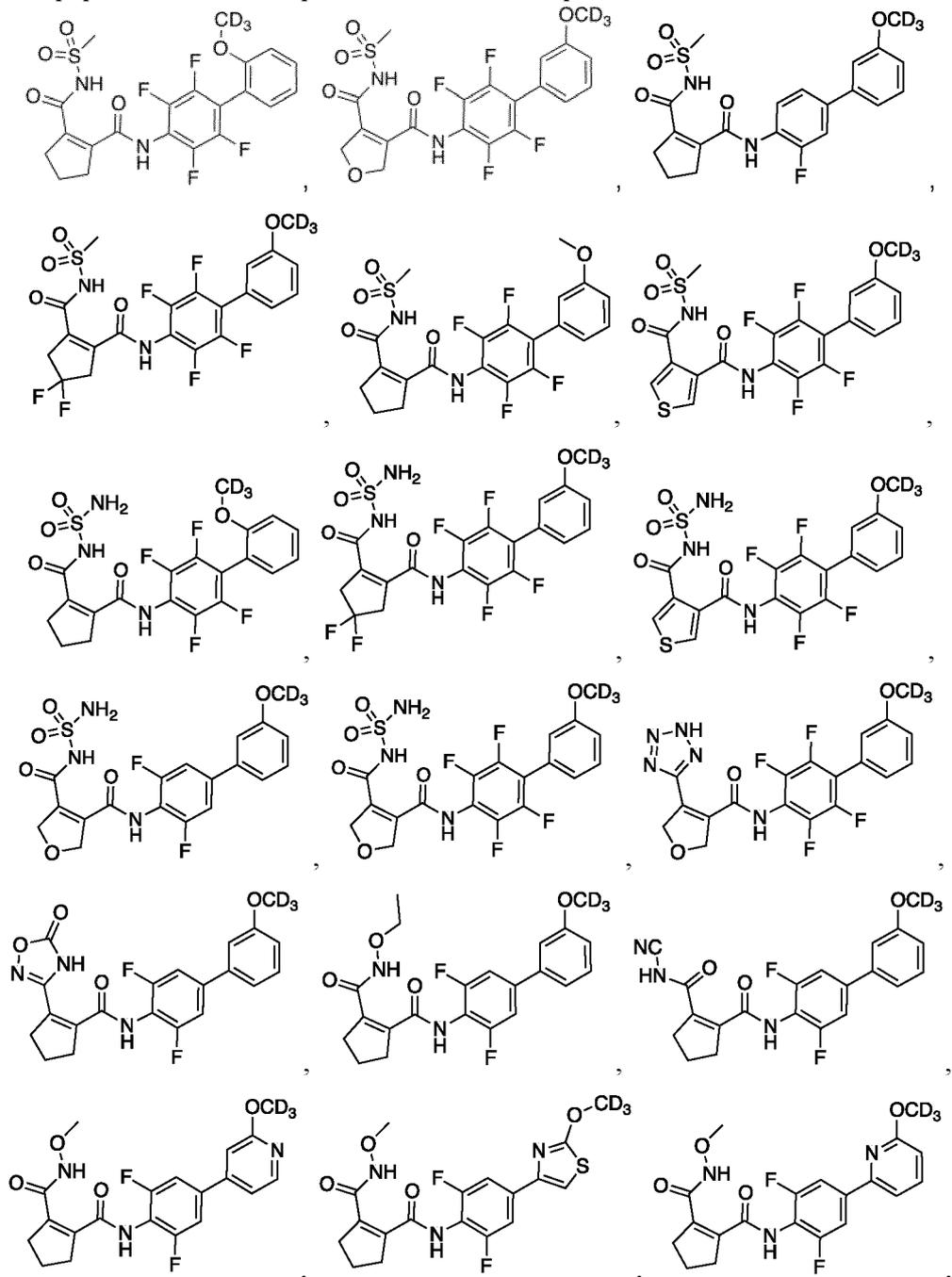
В конкретном варианте осуществления, соединение или его сольват или фармацевтически приемлемая соль выбрано из Примеров, показанных в Экспериментальной части.

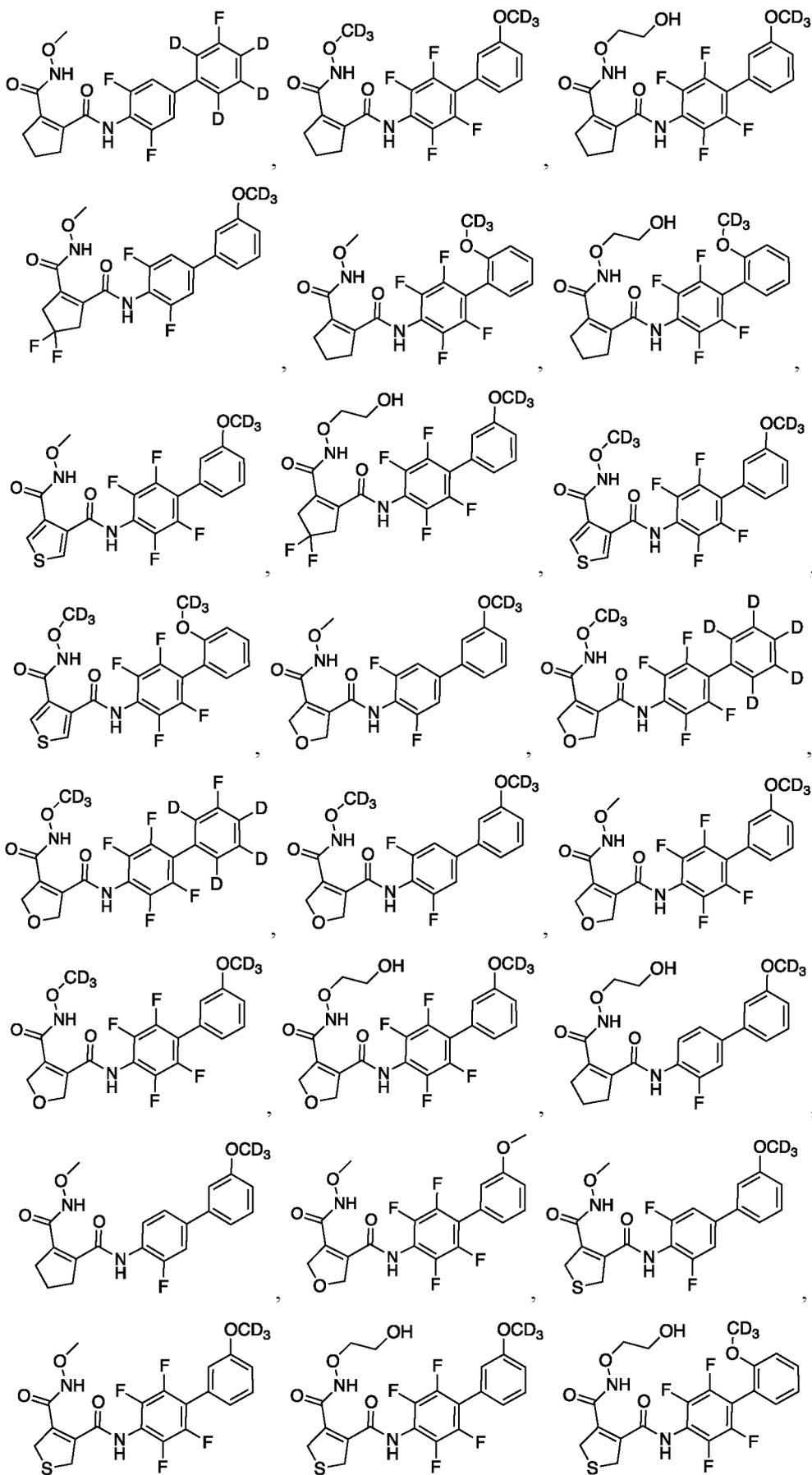
В наиболее конкретном варианте осуществления, соединение или его сольват или фармацевтически приемлемая соль выбрано из

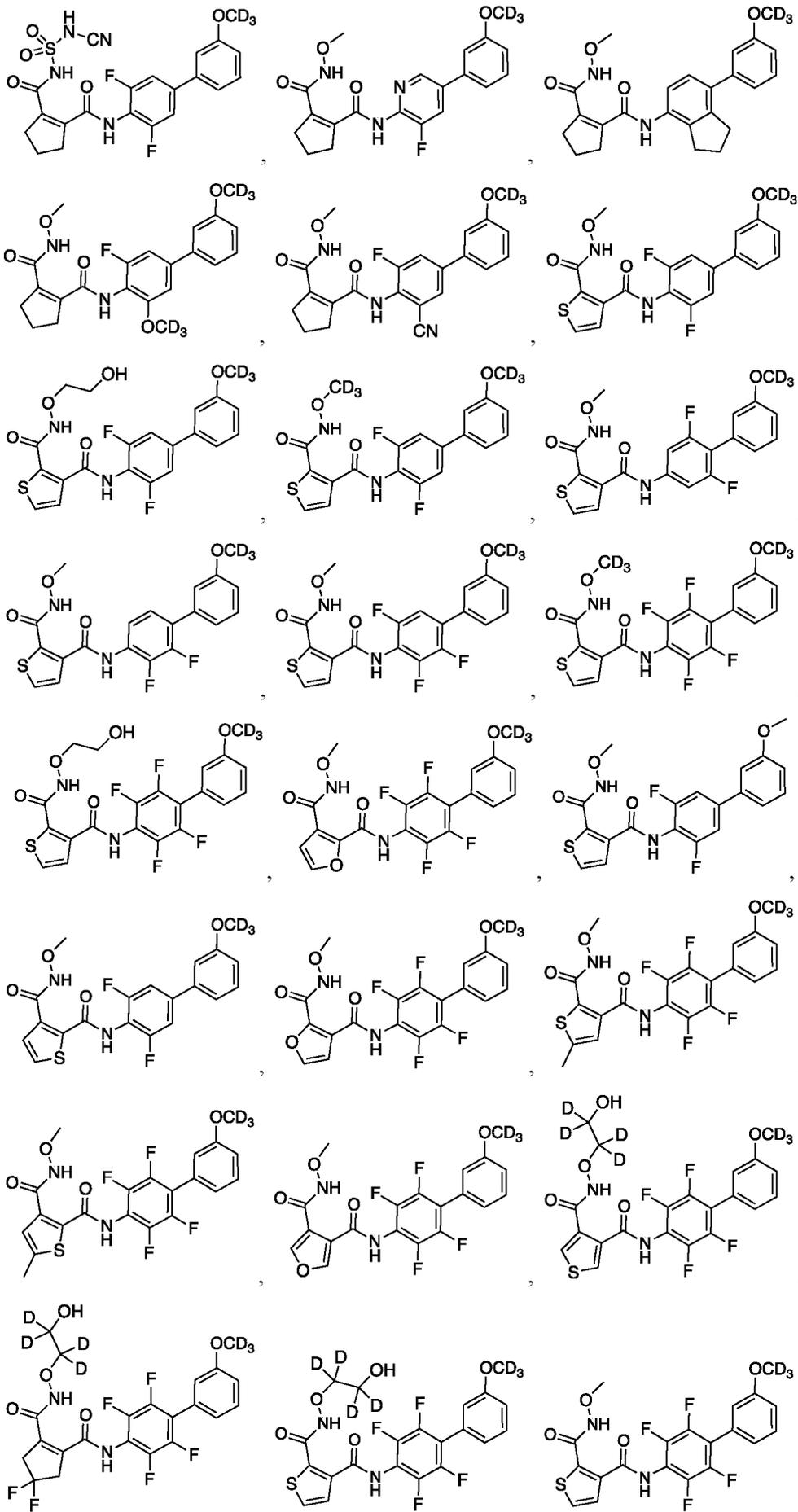


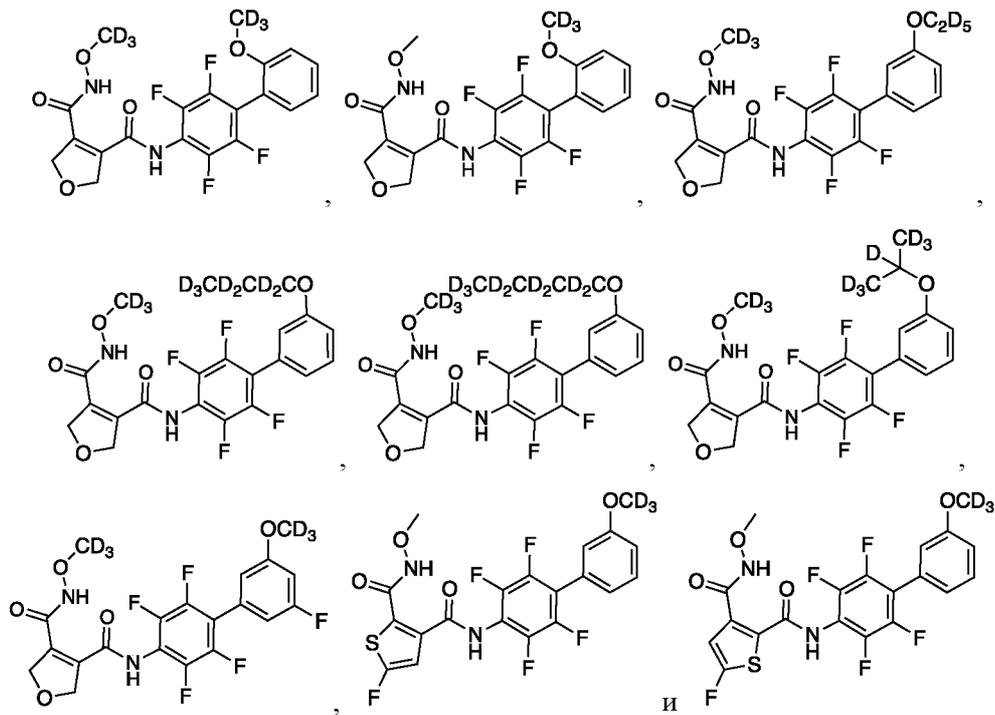


В равном наиболее конкретном варианте осуществления, соединение или его сольват или фармацевтически приемлемая соль выбрано из









Изобретение также относится к соединению по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение также относится к соединению по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или медицинских состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

Изобретение также относится к соединению по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в профилактике и/или лечении заболевания, опосредованного DHODH, выбранного из ревматизма, острых иммунологических нарушений, аутоиммунных заболеваний, заболеваний, вызванных пролиферацией злокачественных клеток, воспалительных заболеваний, заболеваний, вызванными протозойными инвазиями у людей и животных, заболеваниями, вызванными вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброзом, увеитом, ринитом, астмой, трансплантацией или артропатией.

Более конкретно, изобретение относится к соединению по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, включающей реакции «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по

настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, и дополнительно содержащая один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов, противовирусных агентов, иммунодепрессивных и/или иммуномодулирующих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных агентов, анальгетиков и их подходящих смесей. Термин «фармацевтически приемлемый носитель», используемый в настоящем документе, означает, что носитель одобрен или признан для применения у животных и, более конкретно, у людей, т.е. он не токсичен для хозяина или пациента. Кроме того, выбранный носитель не будет влиять на эффективность биологической активности активного ингредиента. Термин «носитель» относится к любому вспомогательному материалу, необходимому для конкретного выбранного способа введения, и включает, например, растворители, разбавители, эксципиенты или другие добавки, с которыми вводят соединение по изобретению. Обычно используемые разбавители фармацевтических носителей включают стерильные жидкости, такие как водные растворы и масла (например, нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения), например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобное. Обычно используемые водные жидкости включают воду, солевые растворы, водные растворы декстрозы и глицерина и подобные. Подходящие фармацевтические эксципиенты включают лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и подобные. Необязательно композиция может содержать добавки, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты или связующие вещества. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в данной области и описаны, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences» by E.W. Martin (18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)).

Согласно знаниям специалистов, соединения по изобретению, а также их соли могут содержать, например, при выделении в кристаллической форме, различные количества растворителей. Таким образом, в объем изобретения включены 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 дополнительно относится к способам профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или медицинских состояний, которые описаны в настоящем документе, в частности заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование DHODH является полезным, более конкретно, заболевания или медицинского состояния, выбранного из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, вызванные протозойными инвазиями у людей и животных, заболевания, вызванные вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астму,

трансплантацию или артропатию, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), как описано в настоящем документе. Аналогично, настоящее изобретение дополнительно относится к способам, подобным описанному выше, которые охватывают дополнительные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, в частности, медицинские применения и соединения для применения при медицинском лечении, как описано в настоящем документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам профилактики и/или лечения заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или медицинских состояний, которые описаны в настоящем документе, в частности заболевания или медицинского состояния, при котором ингибирование DHODH является полезным, более конкретно, заболевания или медицинского состояния, выбранного из реакций «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рака, COVID-19, гриппа, язвенного колита, болезни Крона, первичного склерозирующего холангита и псориаза, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), как описано в настоящем документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, наборам и наборам частей, содержащим соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства фармацевтических композиций, которые применяются для лечения и/или профилактики заболеваний, нарушений, болезней и/или состояний, упомянутых в настоящем документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам и медицинским применениям, описанным в настоящем документе, включая фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или несколько соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, дополнительно включающие один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов, противовирусных агентов, иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных агентов, анальгетиков и их подходящих смесей.

Кроме того, изобретение относится к промышленному изделию, которое включает упаковочный материал и фармацевтический агент, содержащийся в указанном

упаковочном материале, где фармацевтический агент является терапевтически эффективным против заболеваний, описанных в настоящем документе, и где упаковочный материал содержит этикетку или вкладыш в упаковку, который указывает, что фармацевтический агент полезен для профилактики или лечения указанных заболеваний, и где указанный фармацевтический агент содержит одно или несколько соединений формулы (I) по изобретению. Упаковочный материал, этикетка и вкладыш в упаковку в остальном параллельны или напоминают то, что обычно считается стандартным упаковочным материалом, этикетками и вкладышами в упаковку для фармацевтических препаратов, имеющих соответствующие применения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают способами, которые сами по себе известны и знакомы специалисту в данной области техники. В качестве фармацевтических композиций, соединения по изобретению (= активные соединения) используют либо сами по себе, либо, в частности, в комбинации с подходящими фармацевтическими вспомогательными средствами и/или эксципиентами, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, капсул, каплетов, суппозиторий, пластырей (например, в виде TTS), эмульсий, суспензий, гелей или растворов, где содержание активного соединения предпочтительно составляет от 0,1 до 95% и где, благодаря соответствующему выбору вспомогательных веществ и/или эксципиентов, фармацевтическая форма введения (например, форма с замедленным высвобождением или кишечнорастворимая форма) точно подходит к активному соединению и/или к желаемому началу действия.

Специалист в данной области техники, на основании своих экспертных знаний, знаком со вспомогательными веществами, носителями, эксципиентами, разбавителями, носителями или адьювантами, которые подходят для желаемых фармацевтических составов, препаратов или композиций. Помимо растворителей можно использовать гелеобразователи, мазевые основы и другие эксципиенты для активных веществ, например, антиоксиданты, диспергаторы, эмульгаторы, консерванты, солибилизаторы, красители, комплексообразователи или промоторы проникновения.

В зависимости от конкретного заболевания, которое необходимо лечить или предотвращать, дополнительные терапевтически активные агенты, которые обычно вводят для лечения или профилактики этого заболевания, необязательно могут вводиться совместно с соединениями по настоящему изобретению. В данном контексте, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или профилактики конкретного заболевания, известны как подходящие для лечения заболевания.

В следующем аспекте настоящего изобретения, соединения по данному изобретению или соли или сольваты указанных соединений Формулы (I) могут быть объединены со стандартными терапевтическими агентами, которые обычно используются для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе.

Специалист в данной области техники, на основе своих экспертных знаний, знает

общую суточную дозу и форму введения дополнительно вводимого терапевтического агента. Указанная общая суточная доза может варьироваться в широком диапазоне. При практическом применении настоящего изобретения и в зависимости от деталей, характеристик или целей его применения, упомянутых выше, соединения по настоящему изобретению можно вводить в комбинированной терапии отдельно, последовательно, одновременно или в хронологическом порядке (например, в виде комбинированных стандартных дозированных форм, например отдельных стандартных дозированных форм или смежных дискретных стандартных дозированных форм, в виде фиксированных или не фиксированных комбинаций, в виде набора частей или в виде смесей) с одним или несколькими стандартными терапевтическими агентами, в частности известными в данной области техники химиотерапевтическими агентами, или мишень-специфическими противораковыми агентами, такими как как упомянуты выше.

Таким образом, дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию или фармацевтическую композицию, содержащую первый активный ингредиент, который представляет собой соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, второй активный ингредиент, который является известным в данной области техники стандартным терапевтическим агентом для медицинских состояний, как описано в настоящем документе, и необязательно фармакологически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент для последовательного, раздельного, одновременного или хронологически попеременного применения в терапии в любом порядке, например, для лечения, профилактики или улучшения у пациента медицинских состояний как описано в настоящем документе. В этом контексте, настоящее изобретение дополнительно относится к комбинации, включающей первый активный ингредиент, который представляет собой по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, и второй активный ингредиент, который представляет собой по меньшей мере один известный в данной области техники стандартный терапевтический агент для таких медицинских состояний, которые описаны в настоящем документе, для отдельного, последовательного, одновременного или хронологически попеременного применения в терапии, например, в терапии упомянутых в настоящем документе заболеваний.

Термин «комбинация» по настоящему изобретению может присутствовать как фиксированная комбинация, не фиксированная комбинация или набор частей. «Фиксированная комбинация» определяется как комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют вместе в одной стандартной дозировке или в одном препарате. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют в одной

единице, не находясь в смеси.

«Набор частей» определяется как комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют более чем в одной единице. Одним из примеров «набора частей» является комбинация, в которой указанный первый активный ингредиент и указанный второй активный ингредиент присутствуют по отдельности. Компоненты набора частей можно вводить отдельно, последовательно, одновременно или хронологически попеременно.

Первый и второй активные ингредиенты комбинации или набора частей по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде отдельных составов (т.е. независимо друг от друга), которые впоследствии объединяются для одновременного, последовательного, раздельного или хронологически попеременного применения в комбинированной терапии; или упакованы и представлены вместе как отдельные компоненты комбинированной упаковки для одновременного, последовательного, раздельного или хронологически попеременного применения в комбинированной терапии. Тип фармацевтического состава первого и второго активного ингредиента комбинации или набора частей по настоящему изобретению может быть одинаковым, т.е. оба ингредиента составлены в отдельные таблетки или капсулы, или может быть различным, т.е. подходить для различных форм введения, таких как, например, один активный ингредиент составлен в виде таблетки или капсулы, и другой составлен, например, для внутривенного введения. Количества первого и второго активных ингредиентов комбинаций, композиций или наборов по настоящему изобретению могут вместе составлять терапевтически эффективное количество для лечения, профилактики или улучшения медицинского состояния, как описано в настоящем документе.

Дополнительным аспектом настоящего изобретения является способ совместного терапевтического лечения медицинских состояний, описанных в настоящем документе, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение отдельно, последовательно, одновременно, фиксированного или нефиксированного терапевтически эффективного и переносимого количества одного или больше соединений по настоящему изобретению и терапевтически эффективного и переносимого количества одного или нескольких известных в данной области терапевтических агентов для лечения медицинских состояний, описанных в настоящем документе, указанному пациенту.

Ссылки и пункты, относящиеся к применению соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или медицинского состояния в их общей и специфической формах также относятся к соответствующим способам. лечения указанного заболевания или медицинского состояния, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного и переносимого количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом субъекту, композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват для лечения указанного заболевания или медицинского состояния,

соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для применения при лечении указанного заболевания или медицинского состояния, и наоборот.

Для производства фармацевтических композиций, соединения по изобретению (= активные соединения) смешивают, в частности, с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами и подвергают дальнейшей обработке с получением подходящих фармацевтических составов. Подходящими фармацевтическими составами являются, например, порошки, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели или растворы. Фармацевтические композиции по изобретению получают известными способами.

Дозировка активных соединений осуществляется в обычном порядке. Таким образом, формы для местного применения (такие как мази) содержат активные соединения в концентрации, например, от 0,1 до 99%. Обычная доза в случае системной терапии (п/о) обычно составляет от 0,3 до 30 мг/кг в день, (в/в) обычно составляет от 0,3 до 30 мг/кг/час. Выбор оптимальной схемы дозирования и продолжительности лечения, в частности оптимальной дозы и способа введения активных соединений, необходимых в каждом случае, может быть определен специалистом в данной области техники на основании его/ее экспертных знаний.

Класс соединений настоящего изобретения полезен для разработки лекарственных средств, подходящих для лечения аутоиммунных или вирусных заболеваний и хронических воспалений или, в более общем плане, для лечения заболеваний, при которых ингибирование DHODH является полезным. Соединения настоящего изобретения также полезны для лечения таких заболеваний, как ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, вызванные протозойными инвазиями у людей и животных, заболевания, вызванные вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астма, трансплантация или артропатия. Более конкретно, заболевание выбрано из реакций «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, рака, COVID-19, гриппа, язвенного колита, болезни Крона, первичного склерозирующего холангита и псориаза.

Класс соединений настоящего изобретения полезен для лечения вирусных заболеваний, особенно острых вирусных инфекций, выбранных из коронавирусных инфекций, COVID-19, SARS, гриппа/гриппа (и птичьего гриппа), ВИЧ/СПИД, ветряной оспы (*Varicella*), цитомегаловируса, лихорадки Денге, краснухи (*Rubella*), вируса ящура, хантавирусных инфекций, всех форм гепатита, лихорадки Ласса, инфекций марбургской болезни, кори, менингита, MERS-CoV, эпидемического паротита, норовирусных инфекций, инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, оспы, ротавирусных инфекций, вируса Эбола, полиовирусных инфекций, риновирусных инфекций, парагрипповирусных инфекций, инфекций RSV, инфекций HCMV и баннавирусных инфекций. Наиболее

предпочтительными являются инфекции COVID-19, гриппа/гриппа и риновирусом, наиболее предпочтительным является COVID-19. Понятно, что охватываются также мутировавшие формы вируса (например, SARS-CoV-2).

Комбинированная или альтернативная терапия

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно назначать в дополнение к существующим стандартам лечения пациентов или в комбинации или чередуя с любым другим соединением или терапией, которые поставщик медицинских услуг считает полезными для пациента. Комбинированная и/или чередующаяся терапия может быть терапевтической, адъюнктивной или паллиативной.

Особенно предпочтительной является комбинированная или чередующаяся терапия для лечения противовирусных инфекций, особенно Covid-19:

Было замечено, что высокие уровни цитокина интерлейкина-6 (IL-6) являются предшественником дыхательной недостаточности и смерти у пациентов с COVID-19. Для лечения этого всплеска иммунного ответа, который может представлять собой цитокиновый шторм, пациентам можно вводить моноклональные антитела, таргетирующие IL-6, фармацевтический ингибитор или биодеструктор белка, например биспецифическое соединение, которое связывается с IL-6, а также с белком, которое опосредует деградацию. 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 попеременно с тоцилизумабом или сарилумабом. Дополнительные неограничивающие примеры иммунодепрессантов, используемых для лечения чрезмерного ответа иммунной системы, включают ингибиторы янус-киназы (тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб); ингибиторы кальциневрина (циклоспорин), такролимус, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) и ингибиторы IMDH (азатиоприн). Дополнительные антитела и биологические агенты включают абатацепт, адалимумаб, анакинру, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, иксекизумаб, натализумаб, ритуксимаб, секукинумаб, тоцилизумаб, устекинумаб, ведолизумаб, базиликсимаб и даклизумаб.

IL-1 блокирует продуцирование IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Пациентов с COVID также иногда лечат анти-IL-1 терапией для уменьшения гипервоспалительного ответа, например, внутривенным введением анакинры. Анти-IL-1 терапия обычно может представлять собой, например, таргетное моноклональное антитело, фармацевтический ингибитор или биодеструктор белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-1, а также с белком, который опосредует деградацию.

У пациентов с COVID часто развивается вирусная пневмония, которая может привести к бактериальной пневмонии. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 также могут страдать от сепсиса или «септического шока». Лечение бактериальной пневмонии, вторичной по отношению к COVID, или сепсиса включает введение антибиотиков, например макролидных антибиотиков, включая азитромицин, кларитромицин, эритромицин или рокситромицин. Дополнительные антибиотики включают амоксициллин,

доксциклин, цефалексин, ципрофлоксацин, клиндамицин, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм, амоксициллин, клавуланат или левофлоксацин. Таким образом, в одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации или попеременно с антибиотиком, например, азитромицином. Некоторые из этих антибиотиков, такие как азитромицин, обладают независимыми противовоспалительными свойствами. Такие лекарственные средства могут использоваться как в качестве противовоспалительных агентов для больных COVID, так и оказывать лечебное воздействие на вторичные бактериальные инфекции.

Уникальной проблемой в лечении пациентов, инфицированных COVID-19, является относительно долгосрочная потребность в седации, если пациентам требуется искусственная вентиляция легких, которая может длиться до или более 5, 10 или даже 14 дней. При продолжающейся боли во время такого лечения можно последовательно добавлять анальгетики, и при продолжающейся тревоге, последовательно добавлять седативные агенты. Неограничивающие примеры анальгетиков включают ацетаминофен, кетамин и PRN опиоиды (гидроморфон, фентанил и морфин). Неограничивающие примеры седативных агентов включают мелатонин, атипичные нейролептики с преобладанием седативных свойств (оланзапин, кветиапин), пропофол или дексмететомидин, галоперидол и фенобарбитал. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат или полиморфную модификацию вводят в комбинации или попеременно с болеутоляющим агентом, таким как ацетаминофен, кетамин, гидроморфон, фентанил или морфин. В одном варианте осуществления, соединение Формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, сольват, сольват соли, гидрат или полиморфную модификацию вводят в комбинации или попеременно с седативным агентом, таким как мелатонин, оланзапин, кветиапин, пропофол, дексмететомидин, галоперидол или фенобарбитал.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с ингибитором протеазы, таким как PF-07304814, PF-00835231, PF-07321332 (нирмарелвир), лопинавир или ритонавир. В еще одном особом варианте осуществления, ингибитор протеазы представляет собой PF-07321332 (нирмарелвир).

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с модулятором репликации РНК, таким как N4-гидроксицитидин, или его пролекарством. В одном особом варианте осуществления, модулятор репликации РНК представляет собой пролекарство N4-гидроксицитидина, как описано в WO 2019/113462. В еще одном особом варианте осуществления, модулятор репликации РНК представляет собой молнупиравир.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с галофугинолом или его энантиомером, таутомером, сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с дипиридамолом или его сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с гемцитабином или его сольватом или фармацевтически приемлемой солью.

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

Дополнительные лекарственные средства, которые могут использоваться при лечении пациента с COVID, включают, но не ограничены ими, аспирин, колхицин, диметилфумарат, акалабрутиниб, фавипиравир, финголимод, метилпреднизолон, бевацизумаб, тоцилизумаб, умифеновир, лозартан и комбинацию моноклональных антител REGN3048 и REGN3051 или рибавирин. Любое из этих лекарственных средств или вакцин можно использовать в комбинации или попеременно с активным соединением, представленным в настоящем документе, для лечения восприимчивой к нему вирусной инфекции.

В одном варианте осуществления, соединение по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с анти-коронавирусной вакциной терапией, включая, но не ограничиваясь 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 по настоящему изобретению используют в эффективном количестве в комбинации с терапией пассивными антителами или терапией плазмой выздоравливающих.

SARS-CoV-2 постоянно мутирует, что во многих случаях увеличивает вирулентность и скорость передачи. Лекарственно-резистентные варианты вирусов могут появиться после длительного лечения противовирусным агентом. Резистентность к лекарственным средствам может возникнуть в результате мутации гена, кодирующего фермент, используемый при репликации вируса. Эффективность лекарственного средства против РНК-вирусной инфекции в некоторых случаях можно продлить, усилить или восстановить путем введения этого соединения в комбинации или чередования с другим и, возможно, даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, которые вызывают другую мутацию или действуют другим путем, отличающимся от пути основного лекарственного средства. Вариант известного вируса может относиться к вирусу, несущему одну или несколько нуклеотидных мутаций в геноме вируса 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 и даже более нуклеотидных мутаций. Мутации могут относиться к делеции, вставке или замене нуклеотида. В некоторых случаях, вариант может иметь максимум 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% генома вируса, отличающегося от генома

известного вируса.

Альтернативно, фармакокинетика, биораспределение, период полувыведения или другие параметры лекарственного средства могут быть изменены с помощью такой комбинированной терапии (которая может включать чередующуюся терапию, если ее считать рассматриваемой).

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, сольватом соли, гидратом или полиморфной модификацией, вводимых отдельно или в одной и той же фармацевтической композиции, включают, но не ограничены ими:

- (1) ингибитор протеазы;
- (2) ингибитор полимеразы (например, гемцитабин);
- (3) ингибитор аллостерической полимеразы;
- (4) Интерферон альфа-2а, который может быть пегилированным или иным образом модифицированным, и/или рибавирин;
- (5) не расположенный на подложке ингибитор;
- (6) ингибитор геликазы;
- (7) ингибитор примазы-геликазы;
- (8) антисмысловой олигодезоксинуклеотид (S-ODN);
- (9) аптамер;
- (10) резистентный к нуклеазе рибозим;
- (11) иРНК, включая микроРНК и киРНК;
- (12) антитело, частичное антитело или доменное антитело к вирусу;
- (13) вирусный антиген или частичный антиген, который индуцирует ответ антител хозяина;
- (14) белок 3, содержащий NOD, LRR и пириновый домен (NLRP3);
- (15) ингибитор глутамил-пролил-тРНК-синтетазы (например, галофугинон);
- (16) ингибитор равновесного нуклеозидного транспортера (ENT) (например, дипиридамо́л);
- (17) другие ингибиторы DHODH (например, брекинар, терифлуномид, лефлуномид, PTC299, MEDS433, AG-636, ASLAN003, JNJ-74856665, RP7214, PP-001 и BAY2402234).

Следует признать, что в синтезированном соединении происходят некоторые изменения естественного содержания изотопов в зависимости от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Таким образом, препарат видофлудимуса и соединений Формулы (I) без какого-либо изображенного дейтерия по своей природе будет содержать небольшие количества дейтерированных изотопологов. Концентрация встречающихся в природе стабильных изотопов водорода и углерода, несмотря на это изменение, мала и несущественна по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений по настоящему изобретению. См., например, *Comp. Biochem. Physiol.* 1998;119A:725.

Термин «коэффициент изотопного обогащения» в определенном положении,

обычно занимаемом водородом, относится к соотношению между содержанием дейтерия в этом положении и природным содержанием дейтерия в этом положении. Например, коэффициент изотопного обогащения 3500 означает, что количество дейтерия в определенном положении в 3500 раз превышает природное содержание дейтерия, или что 52,5% соединений содержат дейтерий в определенном положении (т.е. 52,5% дейтерия введено в данном положении). Содержание дейтерия в океанах Земли составляет примерно один атом на 6500 атомов водорода (примерно 154 частей на миллион (ч/млн)). Таким образом, дейтерий составляет примерно 0,015 процента (0,030 процента по массе) всех природных атомов водорода в океанах на Земле; численность меняется незначительно от одного вида природной воды к другому.

Когда конкретное положение в соединении по изобретению (например, в соединении, представленном Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвате) обозначено по названию или структуре как содержащее водород или дейтерий, следует понимать, что положение может содержать водород в его природном содержании или может быть обогащено дейтерием с коэффициентом изотопного обогащения, например, по меньшей мере 835 (включение дейтерия 12,5%), по меньшей мере 1670 (включение дейтерия 25%), по меньшей мере 3500 (включения дейтерия 52,5%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включения дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

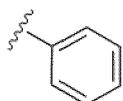
Когда конкретное положение в соединении по изобретению (например, в соединении, представленном Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвате) конкретно обозначено по названию или структуре как «H» или «водород», считается что положение содержит водород с его природным изотопным составом.

Когда конкретное положение в соединении по изобретению (например, в соединении, представленном Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвате) конкретно обозначено по названию или структуре как «D» или «дейтерий», считается, что положение содержит дейтерий в количестве, которое по меньшей мере в 3340 раз превышает природное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (т.е. включения дейтерия по меньшей мере 50,1%), по меньшей мере в 3500 раз превышает природное содержание дейтерия (включение дейтерия 52,5%), по меньшей мере 4500 раз превышает природное содержание дейтерия (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере в 5500 раз больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере в 6000 раз больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 90%), по меньшей мере в 6333,3 раза больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 95%), по меньшей мере в 6466,7 раза больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 97%), по меньшей мере в 6600 раз больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере

в 6633,3 раза больше природного содержания дейтерия (включение дейтерия 99,5%).

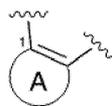
Процент включения дейтерия можно получить путем количественного анализа с использованием ряда традиционных способов, таких как масс-спектроскопия (площадь пика) или путем количественного определения оставшихся остаточных сигналов ^1H -ЯМР конкретного сайта дейтерирования по сравнению с сигналами внутренних стандартов или других, не дейтерированных ^1H сигналов в соединении.

Когда в химическом названии или структуре ничего не говорится о том, является ли определенное положение в соединении, обычно занимаемом водородом, изотопно обогащенным, подразумевается, что конкретное положение занято водородом в его естественном количестве. Например, термин «фенил» или



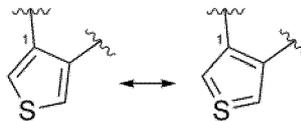
без каких-либо дополнительных указаний на изотопное обогащение указывает на то, что все атомы водорода присутствуют в природном количестве.

Когда кольцо А представляет собой частично насыщенный цикл, двойная связь в



кольце А располагается в изображенном положении:

. Если кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, то двойная связь находится внутри делоцированной π -системы и может существовать в мезомерных формах. Примером

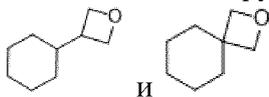


являются следующие мезомерные формы тиофена:

Кроме того, соединения настоящего изобретения частично подвержены таутомерии. Например, если гетероароматическая группа, содержащая атом азота в кольце, замещена гидроксигруппой на атоме углерода, соседнем с атомом азота, может возникнуть следующая таутомерия:

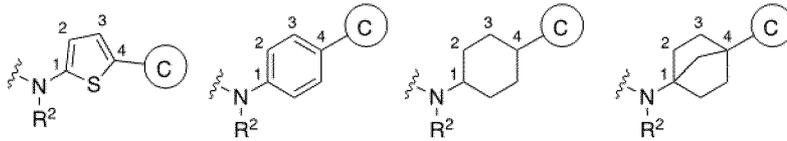


Циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть соединена с прямой или спироциклической группой, например, когда циклогексан замещен гетероциклоалкильной группой оксетаном, возможны следующие структуры:

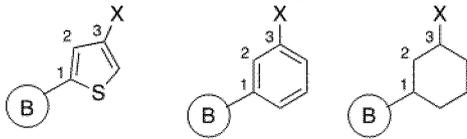


Термин «1,4-ориентация» (как указано для кольца В) обозначает определенное относительное положение двух заместителей в одном кольце и означает, что в кольце заместители имеют по меньшей мере одну возможность, где 4 атома в кольце находятся

между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе:



Термин «1,3-ориентация» означает определенное относительное положение двух заместителей в одном кольце и то, что в кольце заместители имеют по меньшей мере одну возможность, где 3 атома находятся между двумя заместителями, присоединенными к кольцевой системе, например



Термин «соединение», относящийся к любому соединению по настоящему изобретению, включая соединение, представленное Формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что может быть изотопная вариация среди атомов водорода, составляющих молекулы. Относительная величина изотопной вариации в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективности включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения.

«D» и «d» относятся к дейтерию. «H» относится к водороду.

«Замещенный дейтерием» относится к замещению одного или нескольких атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, также предназначена для обозначения дейтерированных соединений, содержащих, кроме того, дополнительные изотопно-меченные атомы. Примеры дополнительных изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают дополнительные изотопы водорода (т.е. тритий или ^3H), а также изотопы углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограниченные ими, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Настоящее изобретение также включает различные меченые изотопами соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов.

Галоген выбран из фтора, хлора, брома и йода, более предпочтительно, фтора или хлора, и наиболее предпочтительно, фтора.

В контексте настоящего изобретения « C_{1-4} -алкил» означает предпочтительно

насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, которая может быть прямой или разветвленной. Его примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-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 как часть другого заместителя, например галоген-C₁₋₄-алкила, если не указано иное, также подразумевает включение тех производных алкила, которые более подробно определены ниже как «ненасыщенный алкил». Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или несколько двойных 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, имеющий один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенных дейтерием», охватывает, но не ограничен 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 представляет собой целое число от 0 до 2, и CH₃CH₂(CHD)_m-, CH₃CH₂(CD₂)_m-, где m представляет собой целое число от 1 до 2, а также -CD(CD₃)₂, -CH(CD₃)₂ и -C(CD₃)₃. Предпочтительный C₁₋₂-алкил, содержащий дейтерий, представляет собой -CD₃ и -CD₃CD₂, наиболее предпочтительно, представляет собой -CD₃.

«C₀₋₆-алкилен» означает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Более того, в контексте настоящего изобретения «C₀-алкилен» означает связь, тогда как C₁-алкилен означает метиленовый линкер, C₂-алкилен означает этиленовый линкер или метилзамещенный метиленовый линкер и так далее. В контексте настоящего изобретения, C₀₋₆-алкилен предпочтительно представляет собой связь, метиленовую, этиленовую группу или пропиленовую группу. Термин «алкилен», если не указано иное, также подразумевает включение ненасыщенной двухвалентной цепи, если это применимо (т.е. возможно для «C₂₋₆-алкилена»). Типовым примером ненасыщенного C₄-алкилена является -CH₂-CH=CH-CH₂-.

Термин «фтор-C₁₋₄-алкил» или «O-фтор-C₁₋₄-алкил», соответственно, означает, что один или несколько атомов водорода в алкильной цепи замещены одним или несколькими атомами фтора. Предпочтительными являются CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ и CF₂CF₃. Более предпочтительным примером является образование группы -CF₃.

Аналогичное применимо к «галоген-C₁₋₄-алкилу» или «O-галоген-C₁₋₄-алкилу», что означает, что один или несколько атомов водорода в алкильной цепи замещены одним или

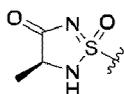
несколькими атомами галогена, выбранными независимо из фтора, хлора, брома и йода.

В контексте настоящего изобретения, термин «фтор- C_{1-4} -алкил, имеющий один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенные дейтерием», означает, что если фтор- C_{1-4} -алкил содержит один или несколько атомов водорода, один или несколько атомов водорода могут быть замещены фтором, получая то же самое, что описано выше для термина « C_{1-4} -алкил, имеющий один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенные дейтерием». Понятно, что фтор- C_{1-4} -алкил также может быть полностью фторирован. Предпочтительными являются фтор- C_{1-2} -алкилы, содержащие дейтерий, такие как CDF_2 , CD_2CF_3 и CD_2CF_2D . Наиболее предпочтительным является CDF_2 .

«3-10-членная циклоалкильная» группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую кольцевую систему, содержащую 3-10 атомов углерода, где каждый из атомов, образующих кольцевую систему (т.е. скелетные атомы), представляет собой 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. Следовательно, 3-6-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему, содержащую 3-6 атомов углерода, тогда как 5-8-членная циклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спироциклическую кольцевую систему, содержащую 5-8 атомов углерода.

Термин «3-6-членный циклоалкил» включает, но не ограничен 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.

Группа «3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S», означает насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное углеродное моно-, би-, спиро- или полициклическое кольцо, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода замещены на 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, соответственно, где гетероатомы независимо выбраны из N, O или S. Гетероатомом серы в кольце также может быть окислен до $S=O$ или SO_2 . Атом углерода в кольце также может быть окислен до $C=O$. Его 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 связана с остальной частью молекулы через атом углерода, азота (например, в морфолине или пиперидине) или серы. Примером *S*-связанного гетероциклоалкила является циклический сульфонидамидамид



Термин «3-6-членный гетероциклоалкил» охватывает, но не ограничен ими, эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-

оксаспиро[3.3]гептил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил и подобные.

«6- или 10-членный арил» представляет собой фенил или нафтил.

«5-10-членный гетероарил, содержащий 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S», означает 5-10-членную моно- или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему (в рамках заявки также называемую гетероарилом), содержащую до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Кроме того, он означает бициклическую кольцевую систему, в которой гетероатом(ы) могут присутствовать в одном или обоих кольцах, включая узловыe атомы мостиковой структуры. Его 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 может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S, S-диоксида.

«5-членный гетероарил» означает моноциклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Примеры моноциклических гетероароматических колец включают пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил и оксазолил. Гетероатом серы в кольце также может быть окислен до S=O или SO₂.

5-членная гетероциклопентенильная группа означает частично ненасыщенное 5-членное углеродное моноциклическое кольцо, в котором 1 или 2 атома углерода замещены 1 или 2 гетероатомами, соответственно, где гетероатомы независимо выбраны из N, O и S. Ее примеры включают 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил, 2,5-дигидро-тиофенил или 2,5-дигидро-1H-пиррол. Гетероатом серы в кольце также может быть окислен до S=O или SO₂.

Соединения изобретения могут, в зависимости от их структуры, существовать в таутомерных или стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Таким образом, изобретение также охватывает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные компоненты можно выделить известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереοмеров.

Термин «диастереοмер» означает стереοизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга и не накладываются друг на друга. Термин «энантиοмер» означает каждую отдельную оптически активную форму соединения по изобретению, имеющую оптическую чистоту или энантиοмерный избыток (как определено стандартными в данной области способами) по меньшей мере 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного энантиοмера и не более 10% другого энантиοмера), предпочтительно, по меньшей мере 90%, и более предпочтительно, по меньшей мере 98%.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические

основания и органические основания. Таким образом, соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотные группы, могут присутствовать в этих группах и могут использоваться по изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли аммиака или органических аминов, таких как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соответствующие соли можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например, путем их контакта с органическим или неорганическим основанием в растворителе или диспергаторе, или путем катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений настоящего изобретения, которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтических составах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут присутствовать в форме сольватов, таких как сольваты, которые включают в себя в качестве сольвата воду, или фармацевтически приемлемые сольваты, такие как спирты, в частности этанол. Стехиометрическое или не стехиометрическое количество растворителя связывается нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, «сольват» представляет собой «гидрат». Понятно, что «фармацевтически приемлемые соли» могут дополнительно необязательно содержать «сольват».

Термин «полиморф», используемый в настоящем документе, относится к кристаллической форме соединения или его соли, гидрата или сольвата в конкретной группировке упаковки кристалла. Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав. Термин «кристаллическая», используемый в настоящем документе, относится к форме твердого состояния, которая состоит из упорядоченного расположения структурных единиц. Различные кристаллические формы одного и того же соединения или его соли, гидрата или сольвата возникают в результате разной упаковки молекул в твердом состоянии, что приводит к разным кристаллическим симметриям и/или параметрам элементарной ячейки. Различные кристаллические формы обычно имеют разные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость.

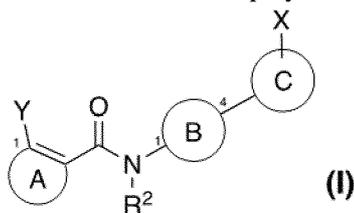
Подразумевается, что термин «эффективное количество» включает количество соединения, которого при введении достаточно для профилактики развития или облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов нарушения, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термин «эффективное количество» также относится к количеству соединения, достаточному для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы, животного или человека, который ищет исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к любому представителю животного царства, включая человека. В некоторых вариантах осуществления, «субъект» относится к человеку на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления, «субъект» относится к пациенту-человеку. В некоторых вариантах осуществления, «субъект» относится к животным, отличным от человека. В некоторых вариантах осуществления, животное, отличное от человека, 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 ограничены ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб или червей. В некоторых вариантах осуществления, субъект может представлять собой трансгенное животное, генетически сконструированное животное или клон.

Неожиданно было обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, демонстрируют полезные эффекты, например, более высокую микросомальную стабильность. В следующем разделе примеров показаны дополнительные подробности.

В приведенном выше контексте, следующие последовательно пронумерованные варианты осуществления обеспечивают дополнительные конкретные аспекты изобретения:

1. Соединение Формулы (I):



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

A выбран из 5-членного гетероарила, циклопентенила и гетероциклопентенила, имеющего один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием,

указанный A не замещен или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными 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, где кольцо A имеет один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенных дейтерием;

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

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR²¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹, C₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², C₀₋₆-алкилен-CO₂R²¹, C₀₋₆-алкилен-O-COR²¹, C₀₋₆-алкилен-

$\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{21} - COR^{21} , C_{0-6} -алкилен- NR^{21} - $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, C_{0-6} -алкилен- O - $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{21} - CO_2R^{21} , C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

где алкил, алкилен, 3-6-членный циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными 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 в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными 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 остаток $-\text{NR}^2$ в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С,

В имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

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

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, $-\text{NO}_2$, оксо, C_{1-4} -алкила, C_{0-6} -алкилен- OR^{31} , C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C_{0-6} -алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен- $\text{S}(=\text{O})_n(=\text{NR}^{33})_m\text{R}^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{R}^{31}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, C_{0-6} -алкилен- CO_2R^{31} , C_{0-6} -алкилен- O-COR^{31} , C_{0-6} -алкилен- $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{31} - COR^{31} , C_{0-6} -алкилен- NR^{31} - $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, C_{0-6} -алкилен- $\text{O-CONR}^{31}\text{R}^{32}$, C_{0-6} -алкилен- NR^{31} - 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 не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными 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 в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными 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,

С имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

Х выбран из H, D, галогена, -CN, $-\text{NO}_2$, 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-членного циклоалкила), C_{0-6} -алкилен-(3-6-

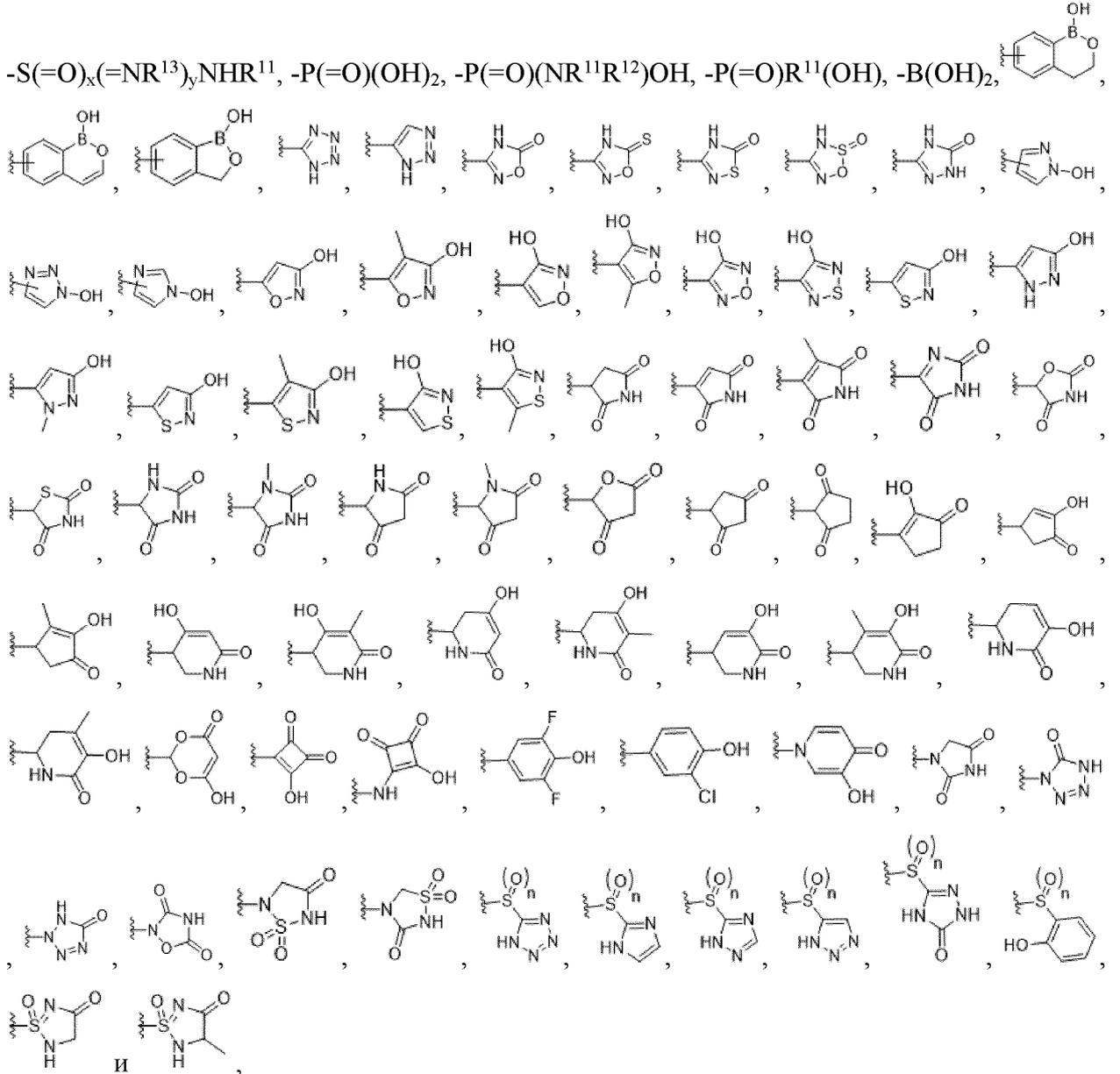
членного гетероциклоалкила), C_{0-6} -алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-CO₂R⁴¹, C_{0-6} -алкилен-O-COR⁴¹, C_{0-6} -алкилен-CONR⁴¹R⁴², C_{0-6} -алкилен-NR⁴¹-COR⁴¹, 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 N, O, или S,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

X имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

Y выбран из -CONH-CN, -CONHOH, -CONHOR¹⁰, -CONR¹⁰OH, -C(=NOH)NR¹¹R¹², -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yNR¹¹R¹², -SO₃H, -S(=O)_x(=NR¹³)_yNHCOR¹⁰,

-S(=O)_x(=NR¹³)_yNHR¹¹, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(NR¹¹R¹²)OH, -P(=O)R¹¹(OH), -B(OH)₂,



Y имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных

дейтерием;

R^2 выбран из H и C_{1-6} -алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -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 имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{10} выбран из C_{1-6} -алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -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^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} , 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 не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкил, а где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R^{11} и/или R^{12} и/или R^{21} и/или R^{22} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R^{11} и R^{12} , R^{21} и R^{22} , R^{31} и R^{32} , R^{41} и R^{42} , соответственно, взятые 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 не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -O- C_{1-4} -алкила и -O-галоген- C_{1-4} -алкила,

R^{11} и/или R^{12} и/или R^{21} и/или R^{22} и/или R^{31} и/или R^{32} и/или R^{41} и/или R^{42} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{13} , R^{23} , 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 не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-C₁₋₄-алкила и -О-галоген-C₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

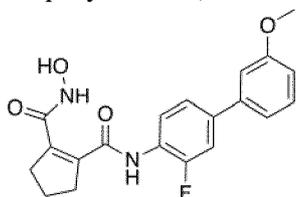
R¹³ и/или R²³ и/или R³³ и/или R⁴³ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо выбраны из 0-2;

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

при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с тем же атомом серы, независимо выбрана из 0-2;

и при условии, что следующая структура исключена:



2. Соединение Формулы (I) по варианту осуществления 1, или его сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

Y выбран из -CONH-CN, -CONHOR¹⁰, -CONR¹⁰OH, -C(=NOH)NR¹¹R¹², -

CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_y(=NR¹³)_xNR¹¹R¹², ;

R¹⁰ выбран из C₁₋₃-алкила, циклопропила или оксетан-3-ила,

где алкил, циклопропил или оксетан-3-ил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -ОН, оксо, -ОМе, -ОCHF₂ и -OCF₃, R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹¹ и R¹² независимо выбраны из H или C₁₋₃-алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -ОН, оксо, -ОМе, -ОCHF₂ и -OCF₃, R¹¹ и/или R¹² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹³ выбран из H, -CN и C₁₋₃-алкила,

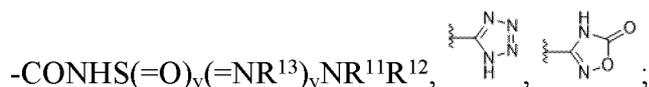
где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF₂, CF₃, -ОН, оксо, -ОМе, -ОCHF₂ и -OCF₃, R¹³ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

x равен 1 и y равен 1 или x равен 2 и y равен 0.

3. Соединение Формулы (I) по варианту осуществления 1 или 2, или его сольват или

фармацевтически приемлемая соль, где

Y выбран из $-\text{CONH-CN}$, $-\text{CONHOR}^{10}$, $-\text{C(=NOH)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONHS(=O)}_x(\text{=NR}^{13})_y\text{R}^{10}$,



R^{10} выбран из C_{1-3} -алкила, циклопропила или оксетан-3-ила,

где алкил, циклопропил или оксетан-3-ил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H или C_{1-3} -алкила,

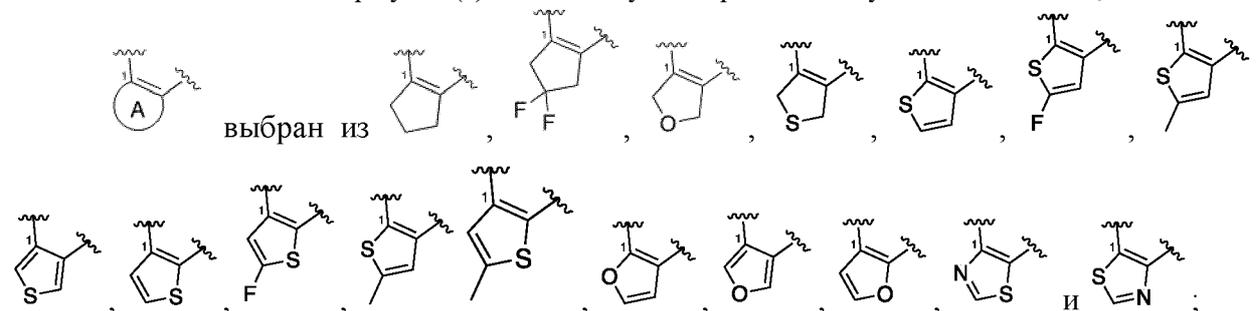
где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{11} и/или R^{12} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{13} выбран из H, $-\text{CN}$ и C_{1-3} -алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, $-\text{CN}$, Me, CHF_2 , CF_3 , $-\text{OH}$, оксо, $-\text{OMe}$, $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, R^{13} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

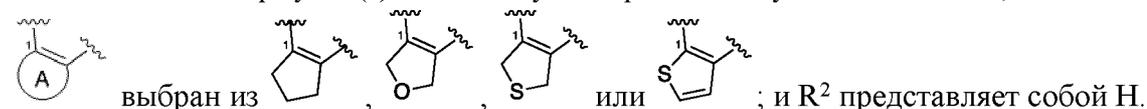
x равен 1 и y равен 1 или x равен 2 и y равен 0.

4. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-3, где



и R^2 представляет собой H.

5. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-4, где



6. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-5, где один или несколько атомов водорода в любом заместителе замещены дейтерием.

7. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-6, где

B представляет собой фенил,

где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, $-\text{CN}$, Me, CD_3 , CHF_2 и CF_3 ;

и где остаток $-\text{NR}^2$ в кольце B находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу

C.

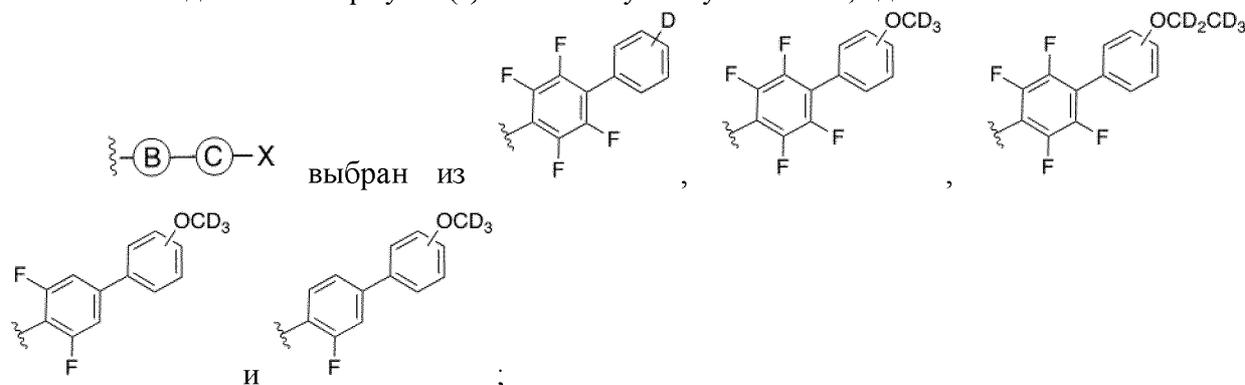
8. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-7, где

С представляет собой фенил,

где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂ и -OCF₃;

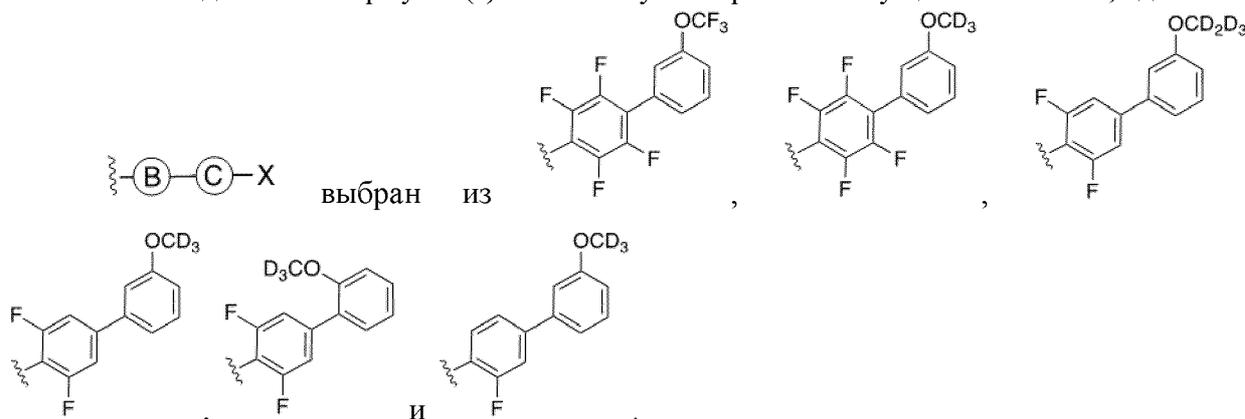
X выбран из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, Et, CD₂CD₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OEt и -OCD₂CD₃.

9. Соединение Формулы (I) по любому из пунктов 1-8, где

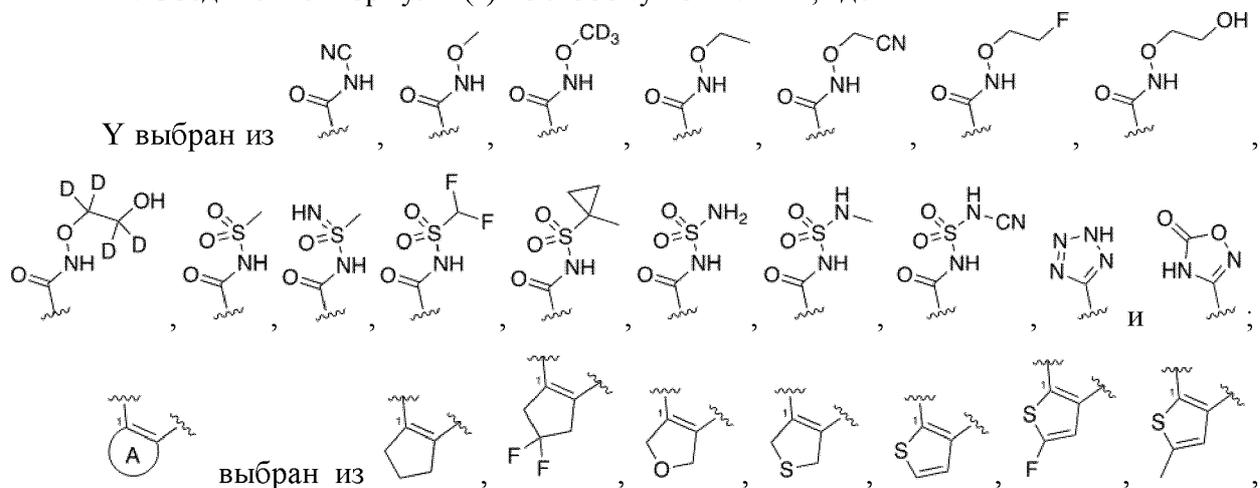


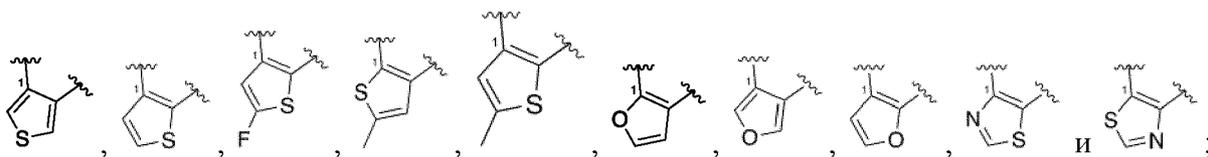
где кольцо С необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из D или F.

10. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-8, где

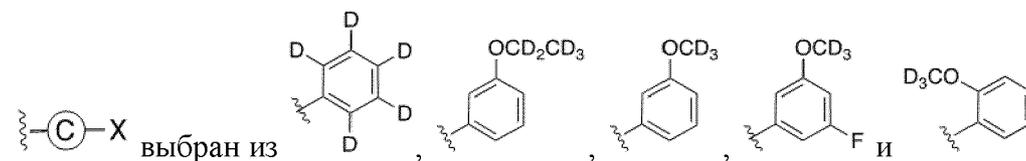
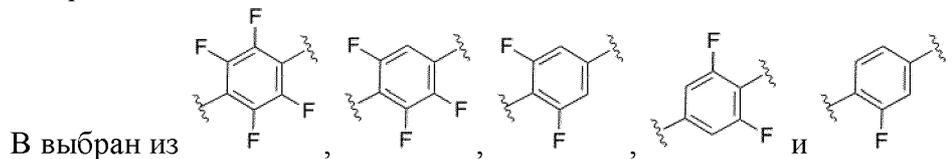


11. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-10, где

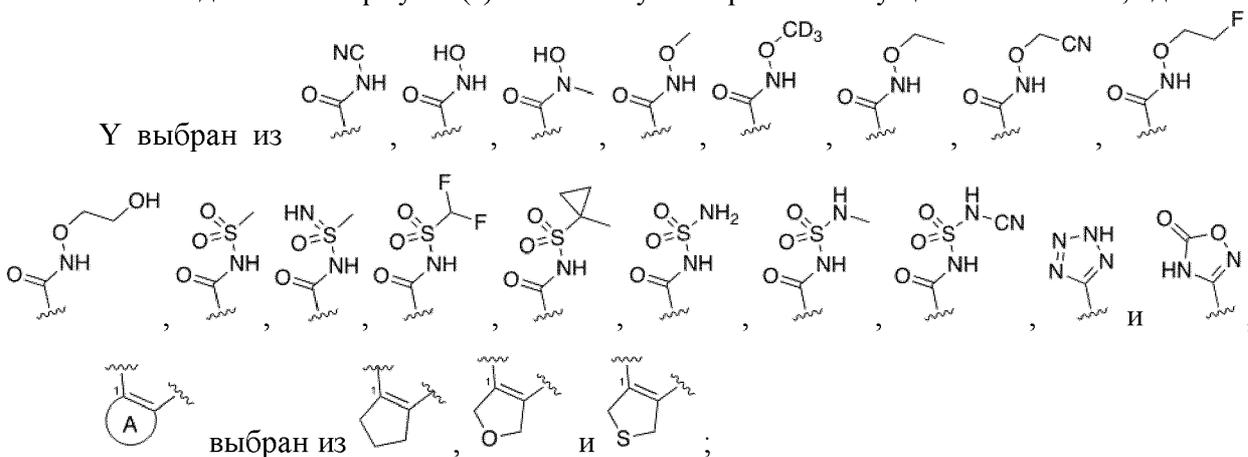




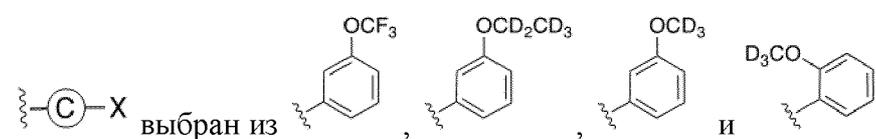
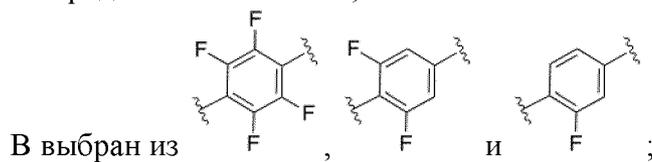
R^2 представляет собой H;



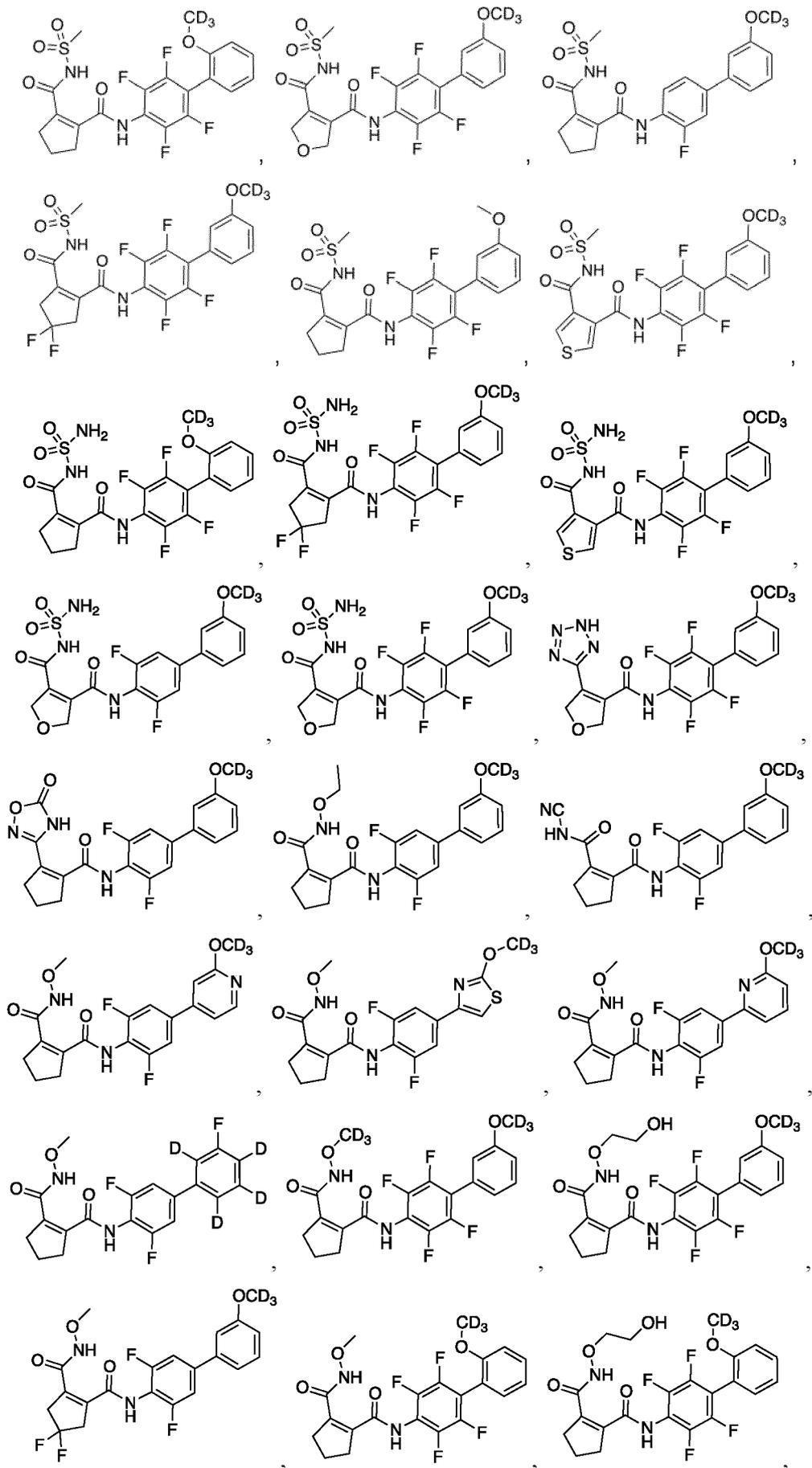
12. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-10, где

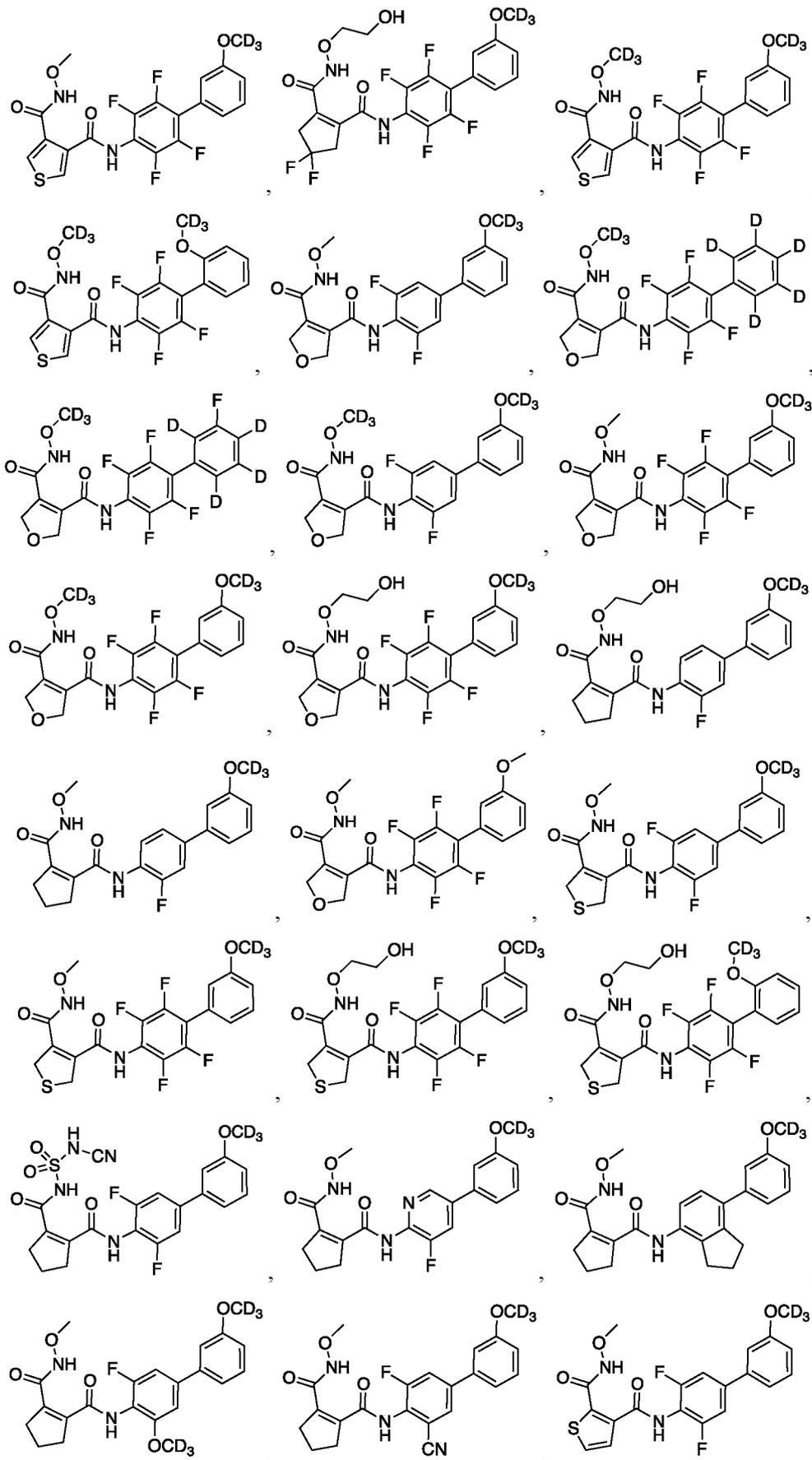


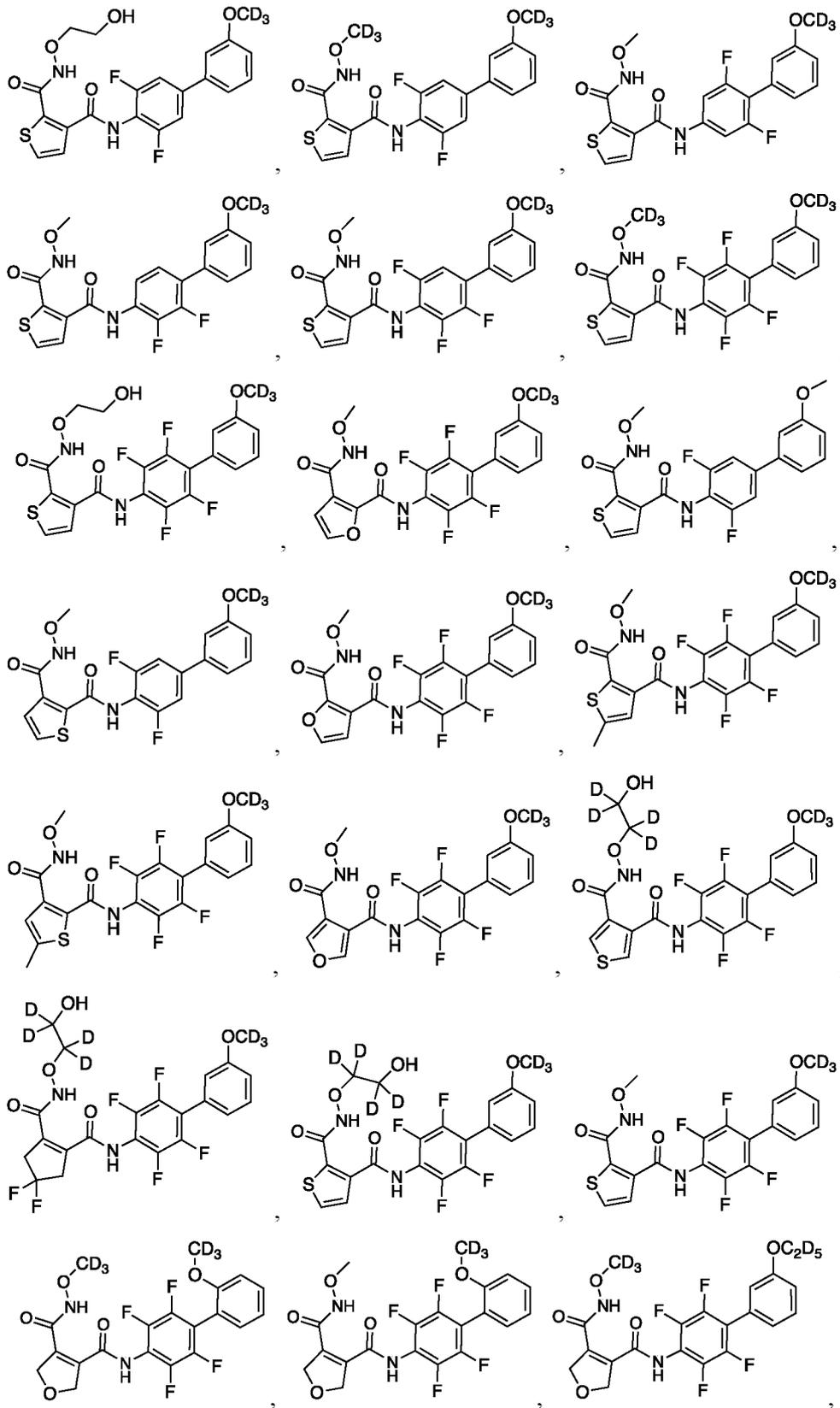
R^2 представляет собой H;

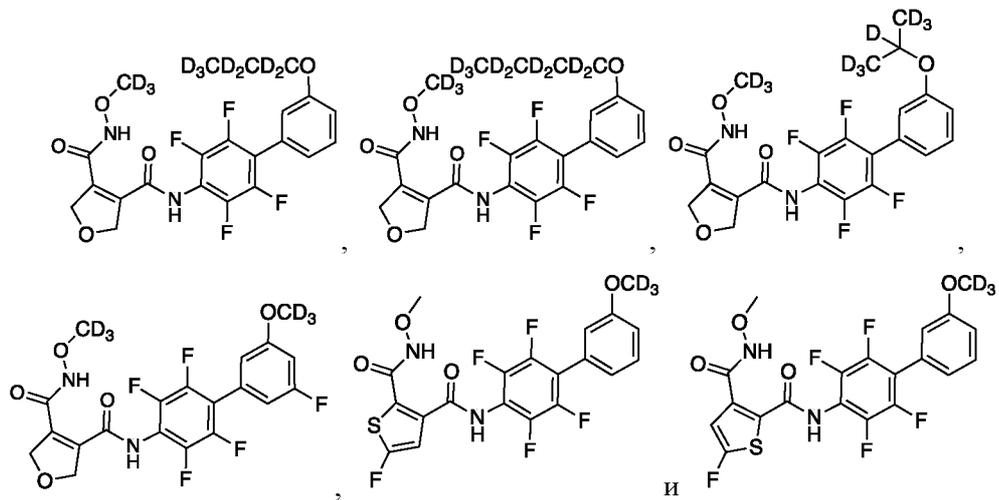


13. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-12, которое выбрано из



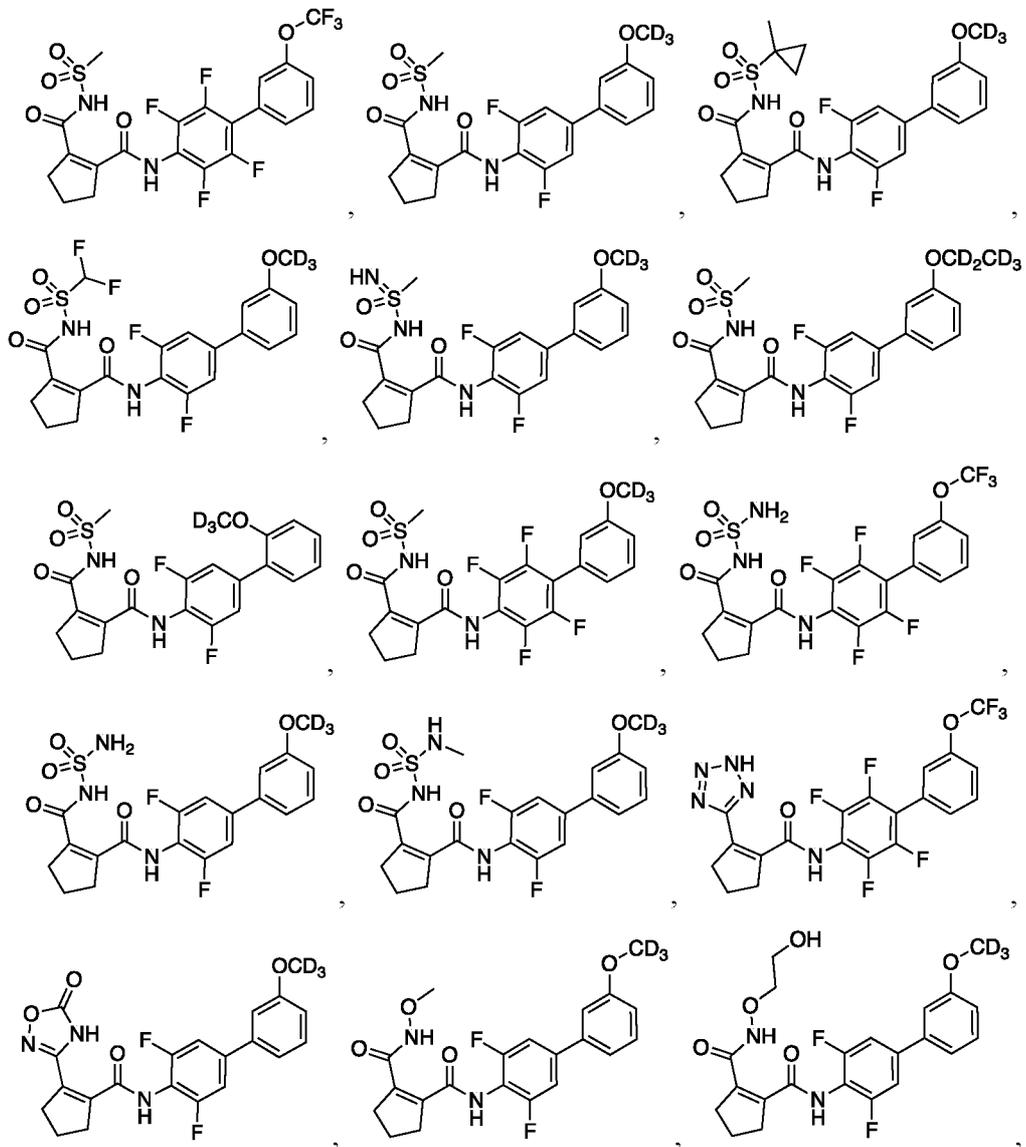


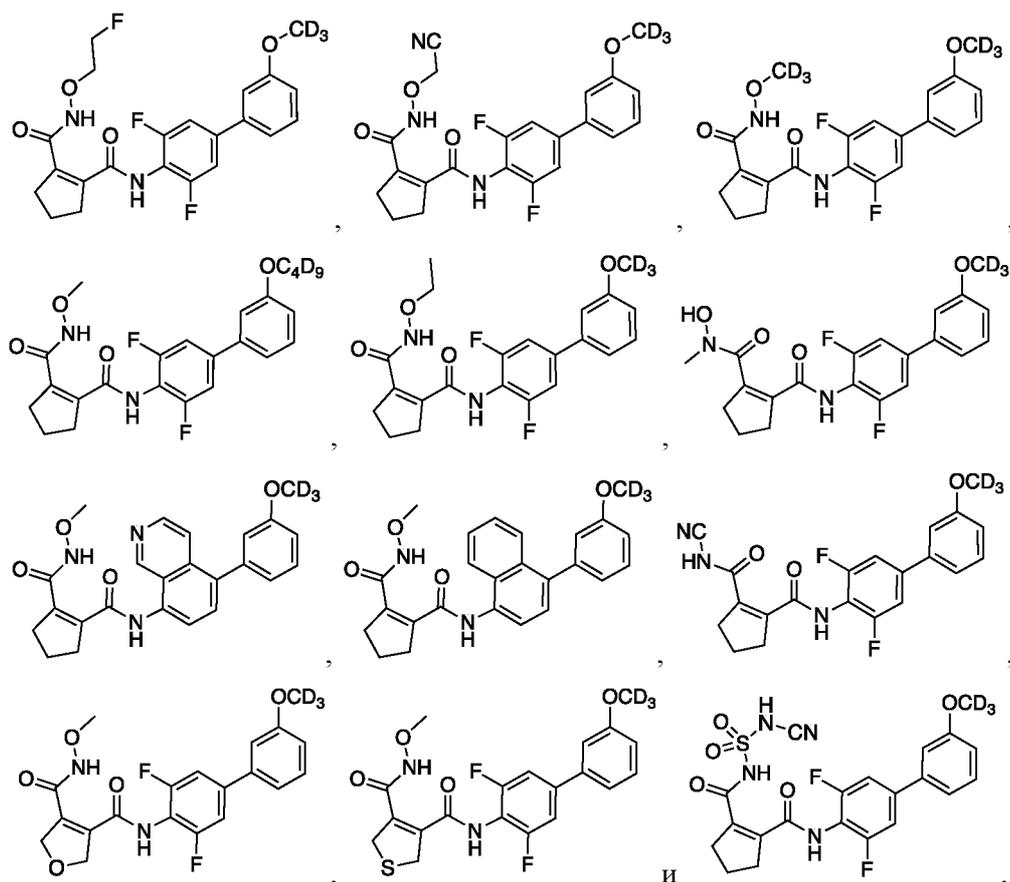




или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение Формулы (I) по любому из вариантов осуществления 1-13, которое выбрано из





или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-15 для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или медицинских состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

17. Соединение для применения по варианту осуществления 16, где заболевание, нарушение, терапевтическое показание или медицинское состояние выбрано из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические расстройства, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, вызванные протозойными инвазиями у человека и животных, заболевания, вызванные вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астму, трансплантацию или артропатию.

18. Соединение для применения по варианту осуществления 17, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, включающей реакции «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-14 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

20. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 19, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов, противовирусных агентов, иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных агентов, анальгетиков и их подходящих смесей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Промежуточные соединения настоящего изобретения, содержащие карбоновую кислоту, можно получить, как описано в WO2003/006425 и WO2004/056797 (и цитированных там ссылок). Дейтерированные промежуточные соединения можно получить, используя соответствующие дейтерированные строительные блоки или посредством водородно-дейтериевого обмена (например, *Synthesis* 2019;51:1319 или *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018;57:3022).

Соединения настоящего изобретения можно получить комбинацией способов, известных в данной области техники, включая процедуры, описанные на Схемах I ниже. Путь синтеза начинается с сочетания Сузуки (V=бороновая кислота или сложный эфир бороновой кислоты, W=Br, I или OM; или противоположная функционализация) В-кольца **Ia** с С-кольцом **Ib** или с использованием другой процедуры С-С сочетания (например, **Пример 4**). Аминогруппу **Ic** подвергают реакции с карбоновой кислотой **Id** (H=H или алкил, например, **Пример 16** или **Пример 9**, соответственно) или ангидридом **Ie** (например, **Пример 5**) посредством амидного сочетания (и необязательно омыления сложного эфира в случае R=алкил с получением карбоновой кислоты **I-f**). Может оказаться необходимым разделить два образовавшихся региоизомера (или после функционализации с образованием нового остатка Y). Наконец, карбоновую кислоту преобразуют в остаток Y в Формуле (**I**), например, сочетанием алкоксиамина (например, **Пример 4**), алкилсульфонамида (например, **Пример 1**) или необязательно замещенного диамида серной кислоты (например, **Пример 2**) или манипуляцией с тетразолом (например, **Пример 3**) или оксадиазолом (например, **Пример 4**). Соединения Формулы (**I**) также могут быть получены напрямую, путем амидного сочетания подходящей функционализированной карбоновой кислоты А-кольца **Ig** с амином **Ic** (например, **Пример 10**).

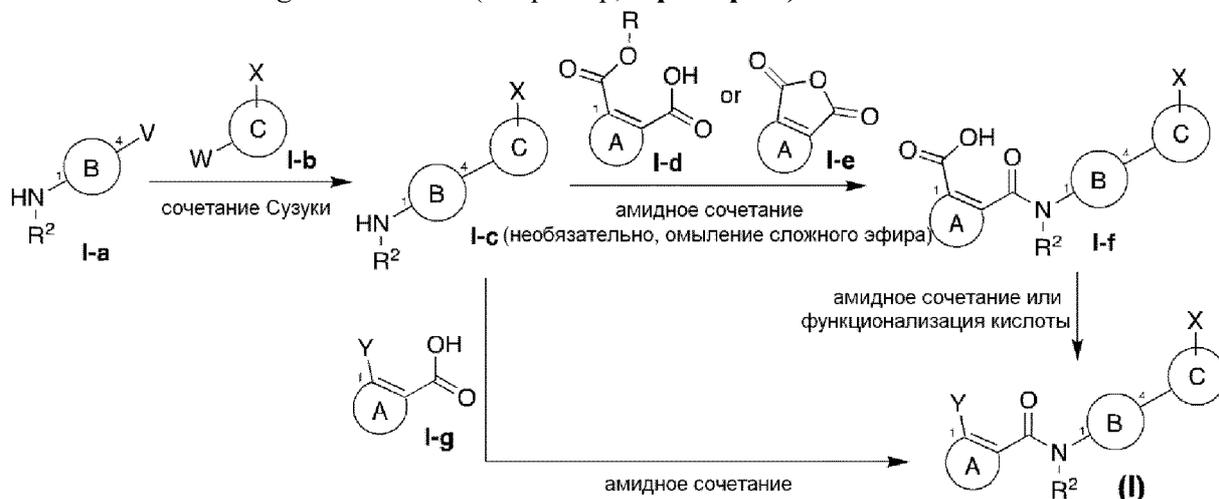


Схема I: Синтез соединений настоящего изобретения.

Сокращения

Ac ацетил

водн. водный

Woc *трет*-бутилоксикарбонил

dba дибензилиденацетон

ДХМ дихлорметан

ДИПЭА *N,N*-диизопропилэтиламин

ДМФ *N,N*-диметилформамид

ДМСО фосфино

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

ЭА этилацетат

ЭДКИ 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ФХСГ флэш-хроматография на силикагеле

ПЭ петролейный эфир

Ph фенил

преп. препаративная

кт комнатная температура (20±4°C)

ТСФН гексафторфосфат хлор-*N, N, N', N'*-тетраметилформамидиния

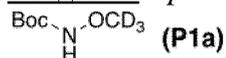
ТЭА триэтиламин

Tf трифлат

Экспериментальный раздел

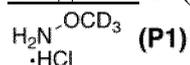
Пример получения P1:

Стадия 1: *трет*-Бутил (метокси-*d3*)карбамат (**P1a**)



К раствору *трет*-бутилгидроксикарбамата (10 г) в MeCN (20 мл) добавляют K₂CO₃ (31 г) и CD₃I (4,7 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение ночи, охлаждают, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением соединения **P1a** в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 7,23 (с, 1H), 1,49 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР): m/z 173,1 (M+Na)⁺.

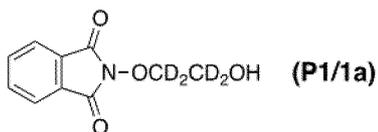
Стадия 2: *O*-(Метил-*d3*)гидроксиламин гидрохлорид (**P1**)



К раствору соединения **P1a** (7,0 г) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляют 4М HCl в диоксане (15 мл) и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают 1,4-диоксаном (15 мл) и затем ПЭ дважды. Твердое вещество сушат в вакууме с получением **P1** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 11,03 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 51,1 (M-Cl)⁺.

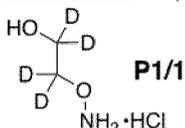
Пример получения P1/1:

Стадия 1: 2-(2-Гидроксиэтокси-1,1,2,2-*d4*)изоиндолин-1,3-дион (**P1/1a**)



Путем реакции 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона с 2-бромэтан-1,1,2,2-*d*₄-олом в MeCN и NEt₃ аналогично описанному для не дейтерированного бромида в WO2014/081025 может быть получено промежуточное соединение **P1/1a**.

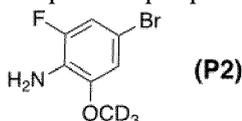
Стадия 2: 2-(Аминоокси)этан-1,1,2,2-*d*₄-ол (**P1/1**)



Путем реакции промежуточного соединения **P1/1a** с гидразином в этаноле аналогично описанному для не дейтерированного спирта в *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987:2829, с последующим суспендированием свободного амина в 4М HCl в 1,4-диоксане и конечным выпариванием растворителя может быть получен строительный блок **P1/1**.

Пример получения P2:

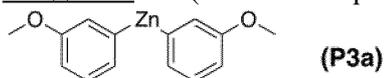
4-Бром-2-фтор-6-(метокси-*d*₃)анилин (**P2**)



К раствору 2-амино-5-бром-3-фторфенола (300 мг) в MeCN (5 мл) добавляют K₂CO₃ (0,4 г) и CD₃I (0,15 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение ночи, охлаждают до кт, фильтруют концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением соединения **P2** в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 223,2/225,1 (M+H)⁺.

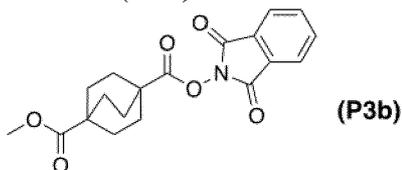
Пример получения P3:

Стадия 1: бис(3-Метоксифенил)цинк (**P3a**)



К смеси бромида (3-метоксифенил)магния (42 мл, 1М в ТГФ) добавляют LiCl (2,67 г) и ZnCl₂ (20 мл, 1М в ТГФ) при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч с получением соединения **P3a** в виде раствора в ТГФ.

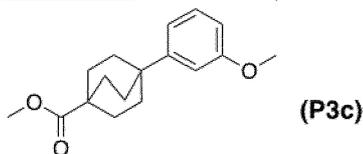
Стадия 2: 1-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил) 4-метилбицикло[2,2,2]октан-1,4-дикарбоксилат (**P3b**)



N, *N*-Диизопропилкарбодиимид (3,6 г) добавляют к раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоновой кислоты (5,0 г), 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (3,8 г), ДМАП (864 мг) в CH₂Cl₂ (50 мл) при кт под

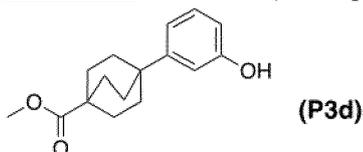
атмосферой азота. Смесь перемешивают при кт в течение ночи, промывают H_2O (2×300 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ с получением соединения **P3b** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 380,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Стадия 3: Метил 4-(3-метоксифенил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилат (**P3c**)



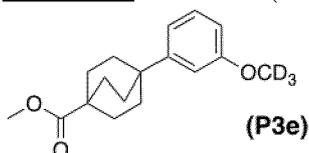
Соединение **P3a** (~20 ммоль, в виде раствора в ТГФ) добавляют к раствору соединения **P3b** (3,0 г), 2-метил-6-(6-метил-2-пиридил)пиридина (0,93 г), Никель(II)-ацетилацетоната (1,08 г) и CH_3CN (50 мл) при комнатной температуре. Смесь дегазируют 3 циклами вакуум-азот, перемешивают при 80°C в течение ночи, охлаждают до кт и концентрируют. Остаток разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (2×50 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ с получением соединения **P3c** в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 275,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: Метил 4-(3-гидроксифенил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилат (**P3d**)



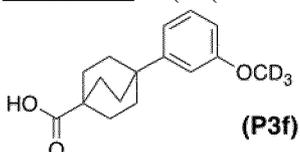
К смеси соединения **P3c** (1,9 г) в ДХМ (40 мл) добавляют VBr_3 (1М, 10 мл) и смесь перемешивают при кт в течение 4 ч, выливают в воду (50 мл) и экстрагируют ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ с получением соединения **P3d** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 260,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5: Метил 4-(3-(метокси-*d*3)фенил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилат (**P3e**)



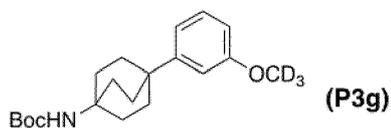
К смеси соединения **P3d** (1,6 г) в CH_3CN (20 мл) добавляют CD_3I (1,8 г) и K_2CO_3 (1,7 г) и смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч, охлаждают до кт, выливают в воду (80 мл) и экстрагируют ЭА (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ с получением соединения **P3e** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 278,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 6: 4-(3-(Метокси-*d*3)фенил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоновая кислота (**P3f**)



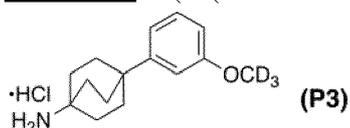
К смеси соединения **P3e** (1,6 г) в MeOH (20 мл) добавляют LiOH (5 мл, 2M) и смесь перемешивают при кт в течение 12 ч, концентрируют и доводят до pH=6 с 1N HCl. Затем смесь очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения **P3f** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 264,0 (M+H)⁺.

Стадия 7: трет-Бутил (4-(3-(метокси-*d*3)фенил)бицикло[2,2,2]октан-1-ил)карбамат (**P3f**)



К смеси соединения **P3f** (1,5 г) в толуоле (30 мл) добавляют (Voc)₂O (1,3 г), дифенилфосфорилазид (1,65 г) и ТЭА (1,2 г). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч, охлаждают до кт, выливают в воду (80 мл) и экстрагируют ЭА (3×30 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ с получением соединения **P3g** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 335,0 (M+H)⁺.

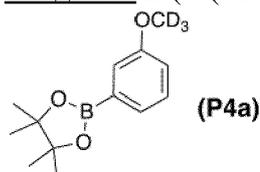
Стадия 7: 4-(3-(Метокси-*d*3)фенил)бицикло[2,2,2]октан-1-амин гидрохлорид (**P3**)



К смеси соединения **P3g** (510 мг) в MeOH добавляют HCl (4M в MeOH). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч и концентрируют с получением соединения **P3** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 235,3 (M-Cl)⁺.

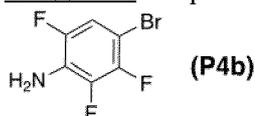
Пример получения P4:

Стадия 1: 2-(3-(Метокси-*d*3)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**P4a**)



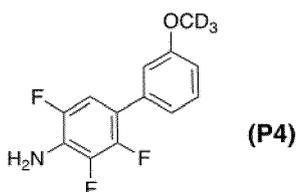
К раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (10 г) в MeCN (50 мл) добавляют K₂CO₃ (18,8 г) и CD₃I (3,39 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение ночи, охлаждают до кт, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением соединения **P4a** в виде масла.

Стадия 2: 4-Бром-2,3,6-трифторанилин (**P4b**)



К раствору 2,3,6-трифторанилина (1 г) в ДМФ (20 мл) добавляют *N*-бромсукцинимид (1,2 г) и смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=2:1) с получением соединения **P4b** в виде желтого твердого вещества.

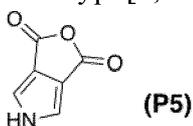
Стадия 3: 2,3,5-Трифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-амин (**P4**)



К раствору соединения **P4a** (300 мг) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (2 мл) добавляют соединение **P4b** (379 мг), Cs₂CO₃ (1,3 г) и Pd(PPh₃)₄ (30 мг). Смесь нагревают при 90°C в течение 3 ч, охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенный органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=8:1) с получением соединения **P4** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 257,1 (M+H)⁺.

Пример получения P5:

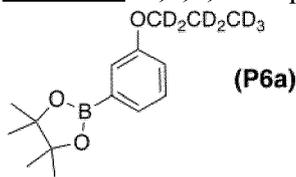
1*H*-Фуоро[3,4-*c*]пиррол-1,3(5*H*)-дион (**P5**)



К раствору 1*H*-пиррол-3,4-дикарбоновой кислоты (400 мг) в сухом ТГФ (50 мл) добавляют дициклогексилкарбодиимид (797 мг). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают преп. ВЭЖХ с получением соединения **P5** в виде белого твердого вещества.

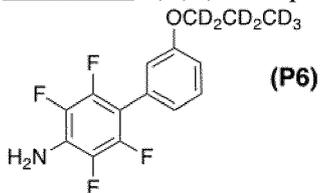
Пример получения P6:

Стадия 1: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(пропокси-*d7*)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (**P6a**)



К раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (200 мг) и K₂CO₃ (376 мг) в MeCN (2 мл) добавляют C₃D₇I (241 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение ночи, охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенный органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением соединения **P6a** в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 270,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(пропокси-*d7*)-[1,1'-бифенил]-4-амин (**P6**)

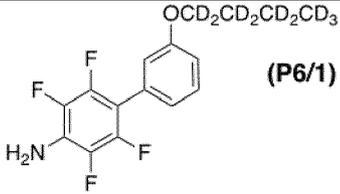
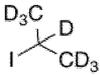
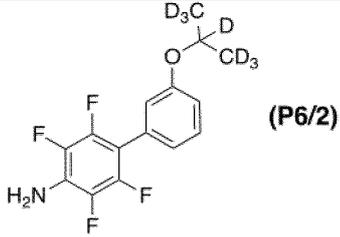
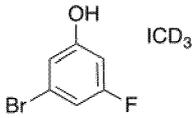
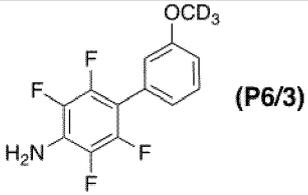
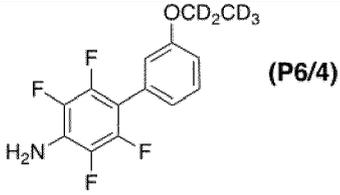


К раствору соединения **P6a** (150 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляют 4-бром-2,3,5,6-тетрафторанилин (136 мг), Na₂CO₃ (177 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (15 мг). Смесь нагревают при 90°C в течение 8 ч, охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют EtOAc

(3х). Объединенный органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=8:1) с получением соединения **P6** в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 307,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

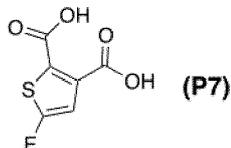
Пример получения P6/1 - P6/4:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера получения 6 выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

#	строительный(ые) блок(и)	структура
P6/1	$\text{ICD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$	 (P6/1)
P6/2		 (P6/2)
P6/3		 (P6/3)
P6/4	ICD_2CD_3	 (P6/4)

Пример получения P7:

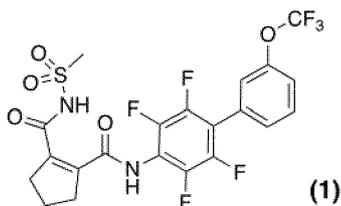
5-Фтортиофен-2,3-дикарбоновая кислота (**P7**)



К раствору 5-фтортиофен-2,3-дикарбальдегида (400 мг) в *трет*-бутаноле (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляют NaClO_2 (3,4 г) и NaHPO_4 (600 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением соединения **P7** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 191,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 1:

N^1 -(Метилсульфонил)- N^2 -(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-ен-1,2-дикарбоксамид (**1**)

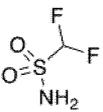
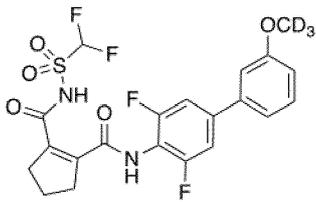
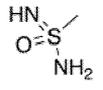
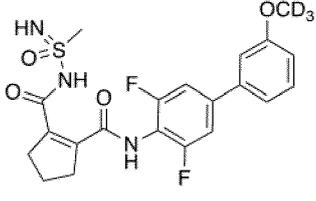
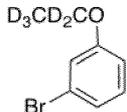
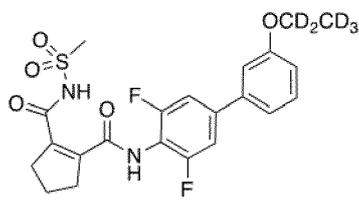
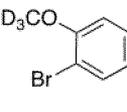
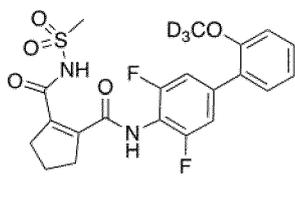
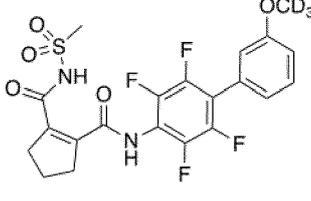


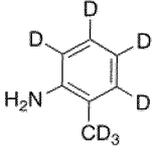
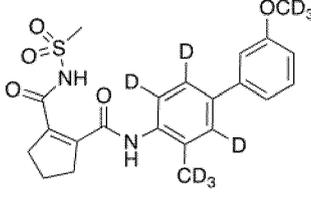
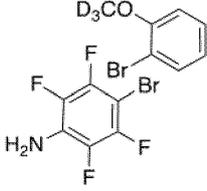
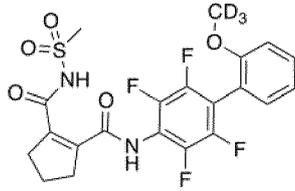
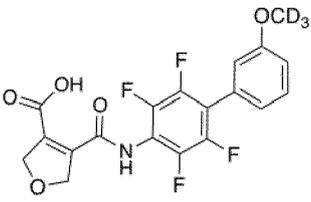
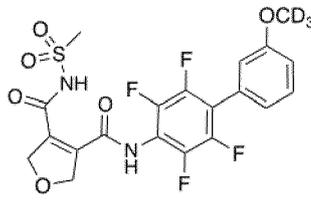
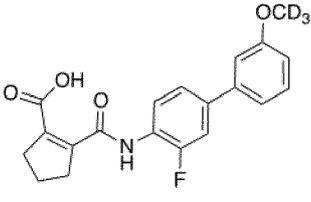
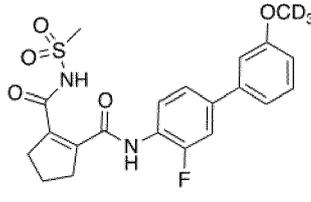
К раствору 2-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновой кислоты (120 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют метансульфонамид (37 мг, 0,38 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (80 мг, 0,38 ммоль), 4-диметиламинопиридин (32 мг, 0,25 ммоль) и ТЭА (79 мкл, 0,77 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 8 ч в герметично закрытой пробирке, затем охлаждают до кт и разбавляют водой (5 мл). Органический слой отделяют, концентрируют и затем очищают преп. ВЭЖХ с получением соединения **1** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*4) δ 7,63 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,94-2,86 (м, 4H), 1,97-1,85 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 541,2 (M+H)⁺.

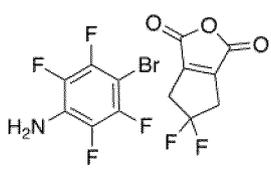
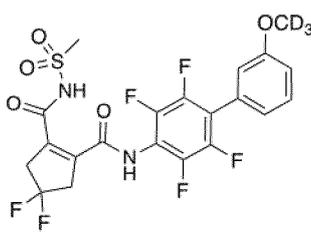
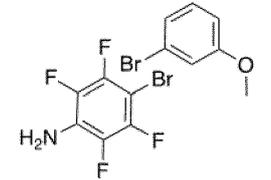
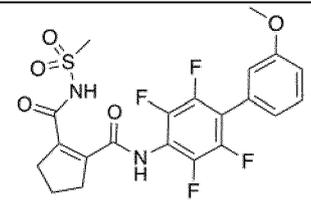
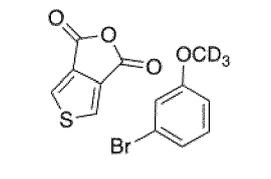
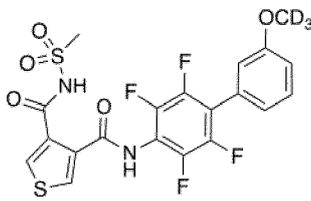
Пример 1/1-1/14:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 1 выше с использованием подходящих строительных боков, как показано ниже. Промежуточная кислота может быть получена как описано в Примере 4.

#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
1/1	кислота (4c)		¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,20 (дд, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,16 (м, 1H), 6,96 (дд, J=2,7, 8,3 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,92-2,86 (м, 4H), 2,01-1,95 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 544,3 (M+H) ⁺
1/2	кислота (4c), 		¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 2,97-2,85 (м, 4H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,51 (с, 5H), 0,83 (шс, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 494,1 (M+H) ⁺

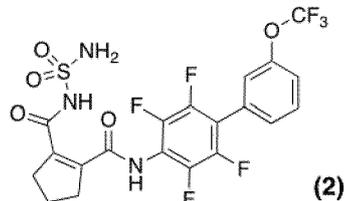
1/3	<p>кислота (4c),</p> 		$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,39-7,33 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=2,5 Гц, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,78 (т, J=53,5 Гц, 1H), 2,98 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 490,1 (M+H) ⁺ , 512,3 (M+Na) ⁺
1/4	<p>кислота (4c),</p> 		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=2,2, 8,2 Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,92-2,84 (м, 4H), 1,95-1,87 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 453,2 (M+H) ⁺
1/5			$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,96 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,84 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 470,3 (M+H) ⁺
1/6			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,38-7,32 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,2, 7,6 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,92-2,85 (м, 4H), 2,02-1,94 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 454,2 (M+H) ⁺
1/7			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,95-2,84 (м, 4H), 1,88 (кв, J=7,6 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 490,1

			(M+H) ⁺
1/8			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,42 (шс, 1H), 9,59 (с, 1H), 7,37 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,76- 2,72 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 438,3 (M+H) ⁺
1/9			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,51-7,45 (м, 1H), 7,28-2,26 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08- 7,04 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,96- 2,91 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 490,1 (M+H) ⁺
1/10			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,44-7,40 (м, 1H), 7,05-7,03 (м, 3H), 5,09-5,03 (м, 4H), 3,08 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 509,1 (M+H) ⁺
1/11			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,09 (шс, 1H), 10,02 (шс, 1H), 7,79 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=1,8, 12,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,94 (дд, J=1,8, 6,6 Гц, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 436,1 (M+H) ⁺

1/12			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,43 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,07-7,03 (м, 3H), 3,51-3,28 (м, 7H). ЖХМС (ИЭР): m/z 526,0 (M+H) $^+$
1/13			ЖХМС (ИЭР): m/z 487,1 (M+H) $^+$
1/14			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,31 (шс, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 3H), 3,31 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 506,0 (M+H) $^+$

Пример 2:

N^1 -Сульфамойл- N^2 -(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-ен-1,2-дикарбоксимид (**2**)

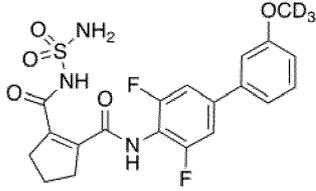
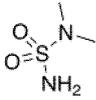
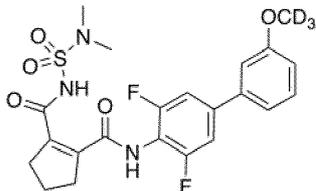
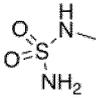
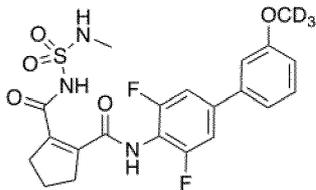
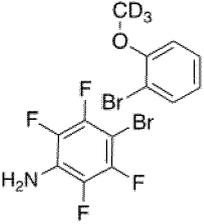
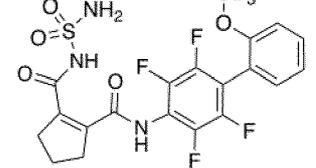
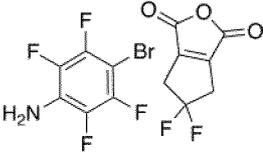
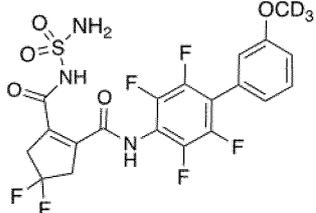


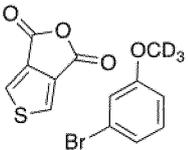
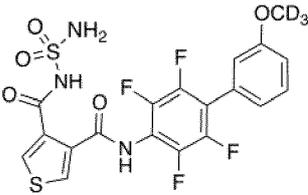
К раствору 2-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновой кислоты (300 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют диамид серы (124 мг, 1,30 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (200 мг, 0,97 ммоль), 4-диметиламинопиридин (79 мг, 0,65 ммоль) и ТЭА (107 мкл, 0,77 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 8 ч в герметично закрытой пробирке, затем охлаждают до кт и разбавляют водой (5 мл). Органический слой отделяют, концентрируют и затем очищают преп. ВЭЖХ с получением соединения **2** в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD-*d*4) δ 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 542,2 (M+H) $^+$.

Пример 2/1-2/6:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 2 выше с использованием подходящих строительных боков, как показано ниже. Промежуточная кислота может быть получено как описано в Примере 4.

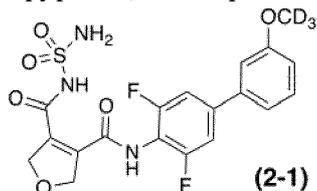
#	строительный(ые)	структура	аналитические данные
---	------------------	-----------	----------------------

	блок(и)		
2/1	кислота (4с)		$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=2,3, 8,3$ Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 4H), 1,92-1,84 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 455,2 (M+H) ⁺
2/2	кислота (4с), 		$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=2,8, 8,3$ Гц, 1H), 2,94-2,85 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 1,94-1,87 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 483,3 (M+H) ⁺
2/3	кислота (4с), 		$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,39-7,33 (м, 3H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=1,8, 8,3$ Гц, 1H), 2,97 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 469,3 (M+H) ⁺
2/4			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,50-7,46 (м, 1H), 7,27 (дд, $J=1,0, 7,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 4H), 2,05-1,97 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 491,1 (M+H) ⁺
2/5			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 3H), 3,53-3,30 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 526,9 (M+H) ⁺

2/6			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,06 (с, 1H), 10,89 (с, 1H), 8,28 (дд, $J=3,2, 9,6$ Гц, 2H), 7,53-7,45 (м, 3H), 7,15-7,08 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 507,0 (M+H) ⁺
-----	---	---	--

Пример 2-1 (альтернативный синтез *N*-сульфамоиламидов):

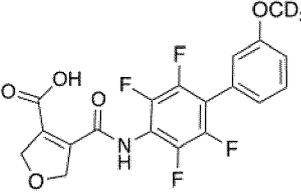
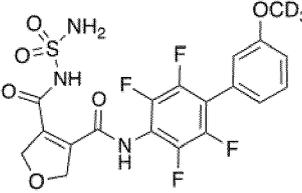
*N*³-(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*⁴-сульфамоил-2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоксамид (**2-1**)



К раствору **5e** (200 мг) в сухом ДХМ (5 мл) добавляют SOCl_2 (120 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного хлорангидрида промежуточного соединения. Раствор диамида серы (457 мг) в сухом ДМФ (5 мл) добавляют к хлорангидриду промежуточного соединения и ДИПЭА (136 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения **2-1** в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD-*d*4) δ 7,40-7,36 (м, 3H), 7,21 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=2,4, 8,0$ Гц, 1H), 5,20-5,17 (м, 2H), 5,06-5,03 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 457,1 (M+H)⁺.

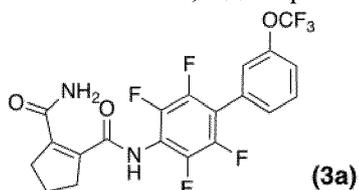
Пример 2-1/1:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 2-1 выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

#	строительный блок	структура	аналитические данные
2-1/1			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,45-7,41 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 3H), 5,19-5,16 (м, 2H), 5,06-5,04 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 493,1 (M+H) ⁺

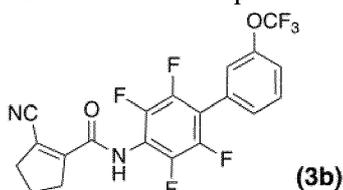
Пример 3:

Стадия 1: *N*-(2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-ен-1,2-дикарбоксамид (**3a**)



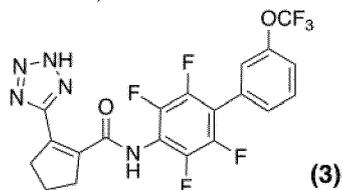
К раствору 2-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновой кислоты (500 мг, 1,08 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NH_4Cl (114 мг, 2,16 ммоль), ЭДКИ (207 мг, 1,08 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (145 мг, 1,19 ммоль). Смесь нагревают при 60°C в течение 3 часов, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением соединения **3a** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 463,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: 2-Циано-*N*-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксамид (**3b**)



К раствору соединения **3a** (400 мг, 0,87 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют хлористый цианур (320 мг, 1,73 ммоль) при 0°C в течение 30 минут, и затем смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением соединения **3b** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 445,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: *N*-((2,3,5,6-Тetraфтор-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2*H*-тетразол-5-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксамид (**3**)



К раствору соединения **3b** (180 мг, 0,41 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (4 мл) и H_2O (2 мл) добавляют ZnBr_2 (100 мг, 0,45 ммоль) и NaN_3 (79 мг, 1,23 ммоль). Смесь нагревают при 105°C в течение 3 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают преп. ВЭЖХ с получением соединения **3** в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,00 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,05-1,98 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 488,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 3/1:

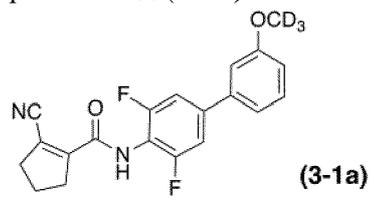
Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 3 выше с использованием подходящего строительного блока карбоновой кислоты.

#	структура	аналитические данные
3/1		^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7,45-7,41 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 3H), 5,43-5,40 (м, 2H), 5,15-5,12 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 438,8 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

Пример 3-1:

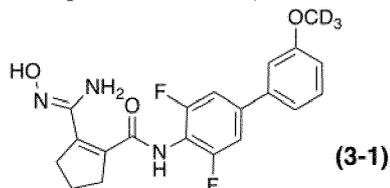
Стадия 1: 2-Циано-*N*-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-

ен-1-карбоксамид (**3-1a**)



Соединение **3-1a** получают, начиная с кислоты **4c** как описано в Примере 3, стадия 1 и 2. ЖХМС (ИЭР): m/z 358,2 ($M+H$)⁺.

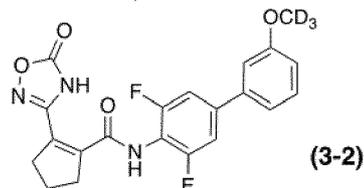
Стадия 2: (Z)-N-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(N'-гидроксикарбамимидоил)циклопент-1-ен-1-карбоксамид (**3-1**)



К раствору соединения **3-1a** (200 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (58 мг) и ДИПЭА (108 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение ночи, концентрируют и очищают преп. ВЭЖХ с получением целевой молекулы **3-1** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 6,06 (с, 2H), 6,99 (дд, J=2,2, 8,0 Гц, 1H), 2,86-2,74 (м, 4H), 1,87-1,78 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 391,1 ($M+H$)⁺.

Пример 3-2:

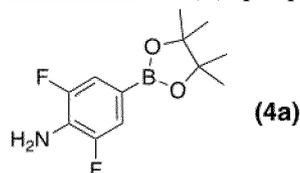
N-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксамид (**3-2**)



К раствору соединения **3-1a** (120 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют 1,1'-карбонилдиимдазол (55 мг) и 1,8-диазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен (56 мг). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают преп. ВЭЖХ с получением целевой молекулы **3-2** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (шс, 1H), 10,01 (шс, 1H), 7,58 (т, J=9,0 Гц, 2H), 7,40 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 6,99 (дд, J=1,8, 8,3 Гц, 1H), 2,94 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 417,1 ($M+H$)⁺.

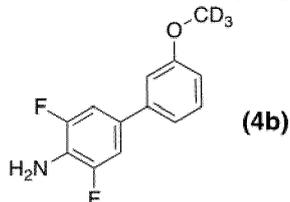
Пример 4:

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



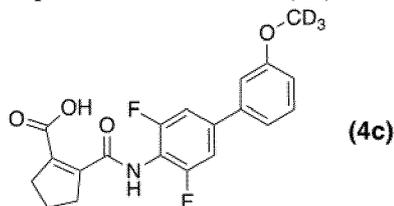
К раствору 4-бром-2,6-дифторанилина (10 г, 48 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляют бис(пинаколато)дибор (12,8 г, 50,4 ммоль), CH_3COOK (14,1 г, 144 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,0 г, 2,40 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C под N_2 в течение 2 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения **4a** в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-амин (**4b**)



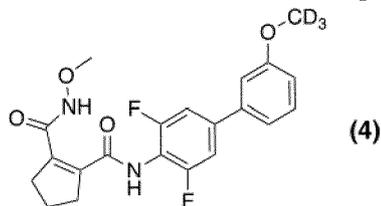
К раствору соединения **4a** (4,50 г, 13,3 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) добавляют 1-бром-3-(метокси-*d*3)бензол (3,34 г, 13,3 ммоль), Na_2CO_3 (5,61 г, 39,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (400 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C под N_2 в течение 2 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения **4b** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 239,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 2-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновая кислота (**4c**)



К раствору соединения **4b** (3,40 г, 14,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют 1-циклопентен-1,2-дикарбоновый ангидрид (1,90 г, 14,3 ммоль) и затем смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают MeCN . Твердое вещество сушат в вакууме с получением соединения **4c** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 377,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: N^1 -(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)- N^2 -метоксициклопент-1-ен-1,2-дикарбоксимид (**4**)

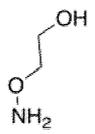
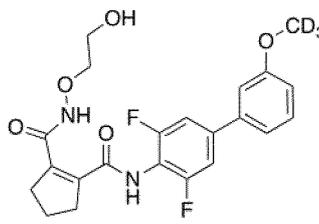
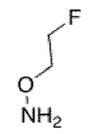
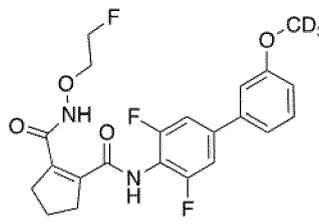
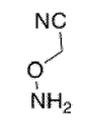
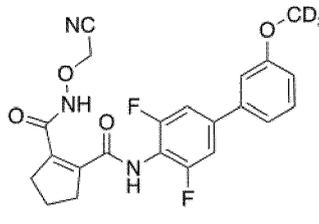


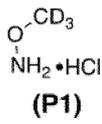
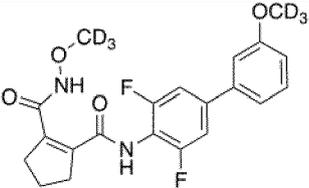
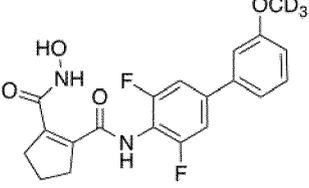
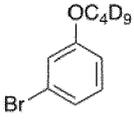
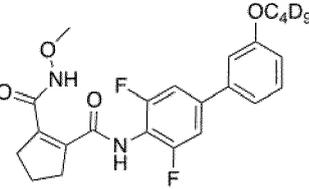
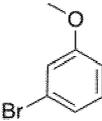
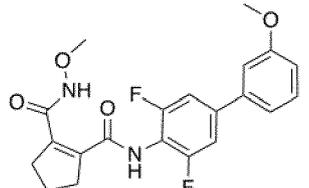
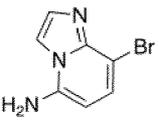
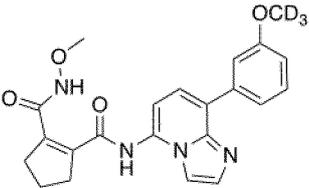
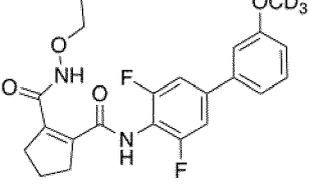
К раствору соединения **4c** (300 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют *O*-метилгидроксиламин (132 мг, 2,80 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (246 мг, 1,14 ммоль), 4-диметиламинопиридин (97 мг, 0,79 ммоль) и ТЭА (0,30 мл, 2,2 ммоль). Затем смесь перемешивают при 60°C в течение 8 ч в герметично закрытой пробирке, охлаждают до кт, концентрируют и очищают преп. ВЭЖХ с получением соединения **4** в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7,40-7,32 (м, 3H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H),

7,16 (с, 1H), 6,97 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 406,2 (M+H)⁺.

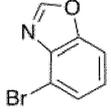
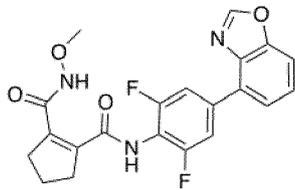
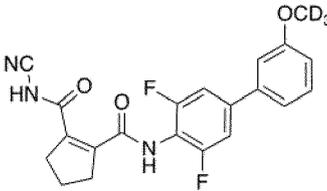
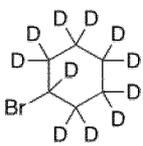
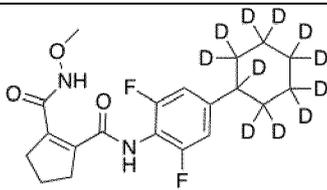
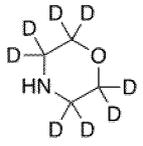
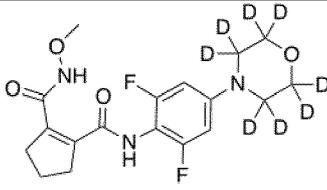
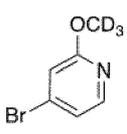
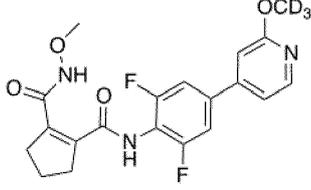
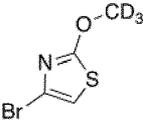
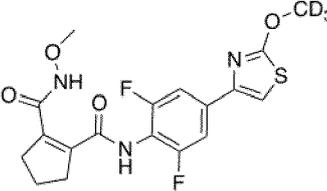
Пример 4/1-4/35:

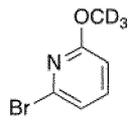
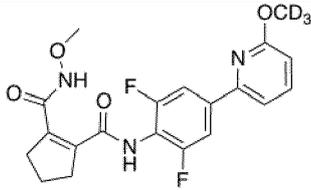
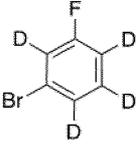
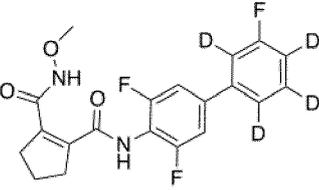
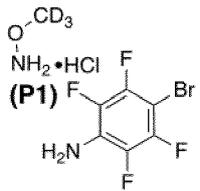
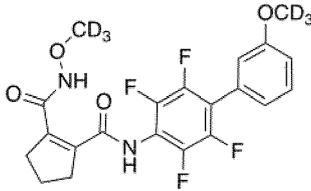
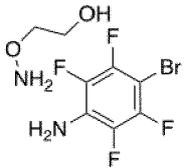
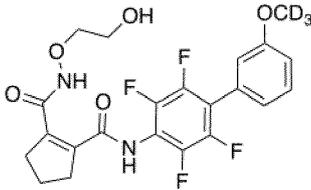
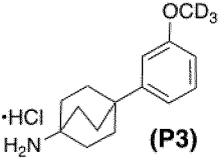
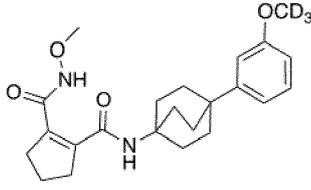
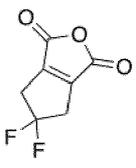
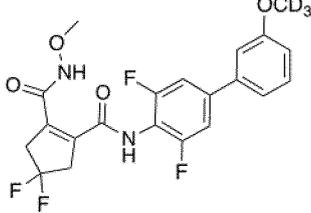
Следующие Примеры были или могут быть получены аналогично описанному для Примера 4 выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

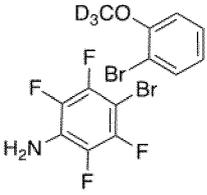
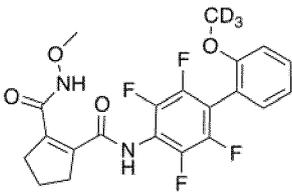
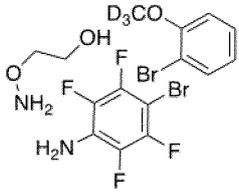
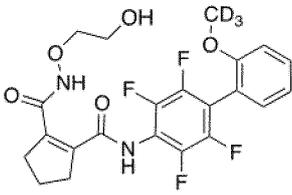
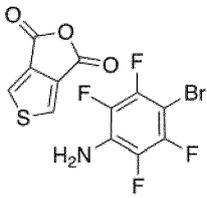
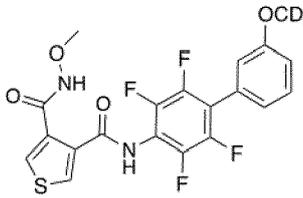
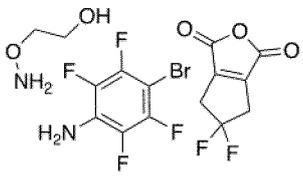
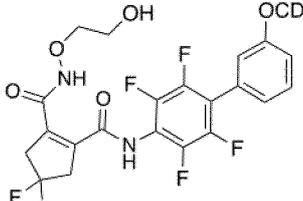
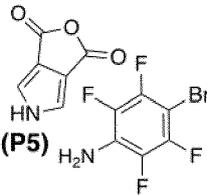
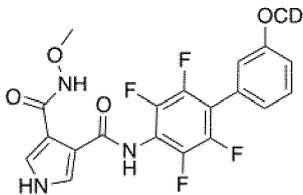
#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
4/1			¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,39-7,33 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 4,00-3,97 (м, 2H), 3,75-3,72 (м, 2H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 436,2 (M+H) ⁺
4/2			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,39-7,32 (м, 3H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,98-7,95 (м, 1H), 4,68 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,56 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,19 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,12 (т, J=4,5 Гц, 1H), 2,93-2,77 (м, 4H), 2,09-2,03 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 438,2 (M+H) ⁺
4/3			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,75 (шс, 1H), 9,93 (шс, 1H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,98 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,83-2,71 (м, 4H), 1,98-1,91 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 431,2 (M+H) ⁺

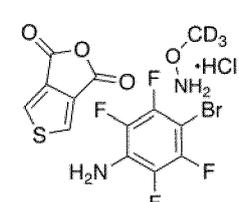
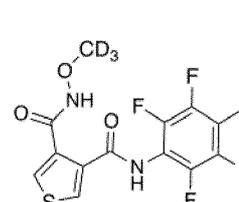
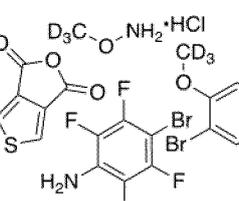
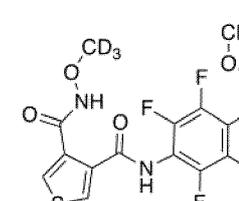
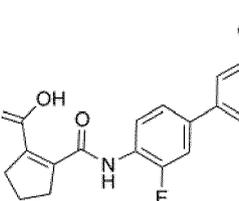
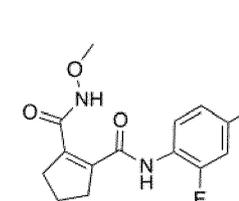
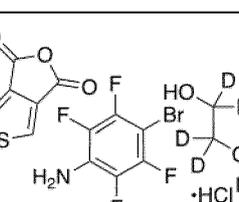
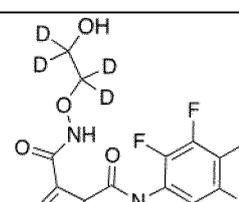
4/4	 <p>(P1)</p>		
4/5			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,43 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 6,98 (дд, J=1,8, 8,2 Гц, 1H), 2,79-2,75 (м, 4H), 1,90-1,82 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 492,2 (M+H) ⁺
4/6			
4/7			
4/8			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8,27 (с, 1H), 7,64 (т, J=4,4 Гц, 2H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,72-2,61 (м, 4H), 2,03-1,96 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 410,0 (M+H) ⁺
4/9			¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,32 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 7,56 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 6,99 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 3,88-3,83 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 4H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,15 (т, (J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР):

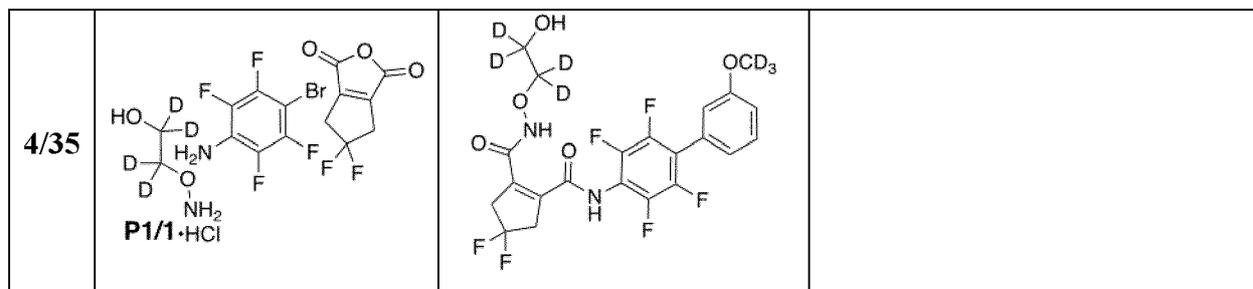
			m/z 419,8 (M+H) ⁺
4/10			¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,94 (шс, 1H), 9,41 (с, 1H), 7,56 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,98 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,77-2,66 (м, 4H), 2,01-1,95 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 405,9 (M+H) ⁺
4/11			¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (J=7,8 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 421,2 (M+H) ⁺
4/12			¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (J=7,8 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 420,2 (M+H) ⁺
4/13			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,50 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 6,87 (д, J=6,8

			Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,92-2,87 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 417,1 (M+H) ⁺
4/14			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 8,52 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,54 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,92-2,87 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 414,1 (M+H) ⁺
4/15			¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> 4) δ 7,40-7,34 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,3, 8,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,85 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 401,2 (M+H) ⁺
4/16			
4/17			
4/18			
4/19			

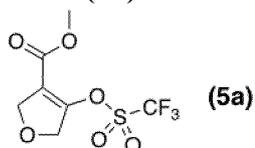
4/20			
4/21			
4/22			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 2,90 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 445,1 (M+H) ⁺
4/23			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 4,00 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,07-2,00 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 472,0 (M+H) ⁺
4/24			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,17 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 6,70 (дд, J=2,8, 7,6 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,75-2,63 (м, 4H), 2,10-1,87 (м, 14H). ЖХМС (ИЭР): m/z 402,3 (M+H) ⁺
4/25			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,39-7,34 (м, 3H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,97 (дд, J=2,6, 8,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 441,8 (M+H) ⁺

4/26			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,50-7,46 (м, 1H), 7,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 442,4 (M+H) ⁺
4/27			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,51-7,46 (м, 1H), 7,27 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 4,00 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,75 (т, J=4,6 Гц, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 472,2 (M+H) ⁺
4/28			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 8,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 3H), 3,82 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 458,0 (M+H) ⁺
4/29			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 4,02 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,76 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,45-3,30 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 508,0 (M+H) ⁺
4/30			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,28 (с, 1H), 12,01 (с, 1H), 11,98 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 3H), 3,73 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 441,1

			(M+H) ⁺
4/31			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,70 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 8,33 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 461,1 (M+H) ⁺
4/32			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=1,4, 8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,4 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z 461,1 (M+H) ⁺
4/33			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8,14 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,88-2,79 (м, 4H), 1,95 (кв, 7,6 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 385,3 (M+H) ⁺
4/34			

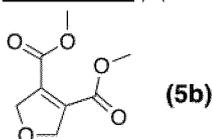
**Пример 5:**

Стадия 1: Метил 4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат (**5a**)



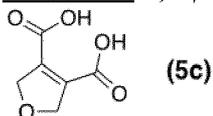
К раствору метил 4-гидрокси-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата (33 г) в ДХМ (220 мл) добавляют ДИПЭА (88 г). Затем Tf_2O (76,6 мл) добавляют к смеси при 0°C . Смесь перемешивают при кт в течение ночи, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=20:1) с получением соединения **5a** в виде масла. ЖХМС (ИЭР): $m/z=277,0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2: Диметил 2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоксилат (**5b**)



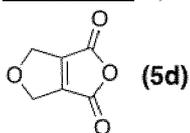
К раствору соединения **5a** (30 г) в MeOH (225 мл) и ДМФ (75 мл) добавляют dppf (6,30 г) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,70 г). Смесь перемешивают при 50°C под CO в течение ночи, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения **5b** в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): $m/z=187,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: 2,5-Дигидрофуран-3,4-дикарбоновая кислота (**5c**)



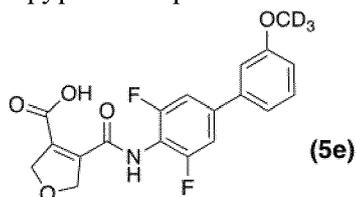
К раствору соединения **5b** (20 г) добавляют конц. HCl (150 мл) и HOAc (50 мл). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, охлаждают и концентрируют с получением соединения **5c** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z=159,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 4: 4,6-Дигидро-1*H*,3*H*-фуоро[3,4-*c*]фуран-1,3-дион (**5d**)



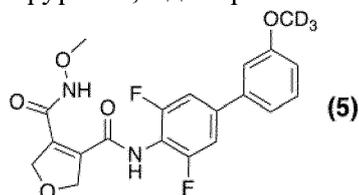
К раствору соединения **5c** (400 мг) в толуоле (5 мл) добавляют AcCl (385 мг). Смесь перемешивают при 110°C в течение 4 ч и затем концентрируют под вакуумом с получением соединения **5d** в виде желтого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): $m/z=140,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5: 4-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоновая кислота (**5e**)



Соединение **5d** подвергают реакции как описано в Примере 4, стадия 3, с получением соединения **5e** в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,89 (шс, 1H), 7,58 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 6,99 (дд, $J=2,3, 8,3$ Гц, 1H), 4,97 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,89 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,43 (шс, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z 379,2 (M+H) $^+$.

Стадия 6: N^3 -(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)- N^4 -метокси-2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоксамид (**5**)

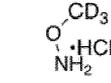
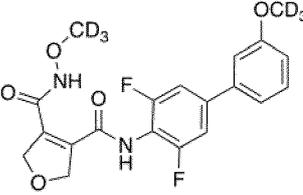
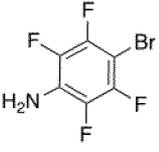
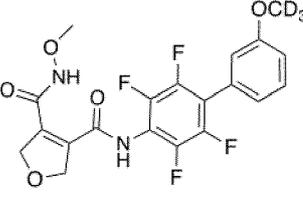
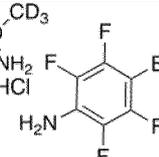
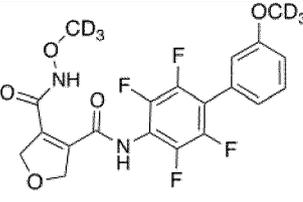
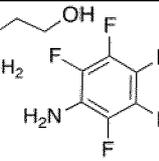
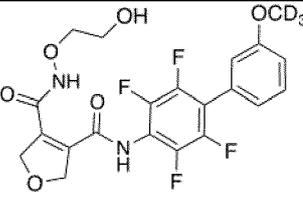
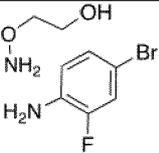
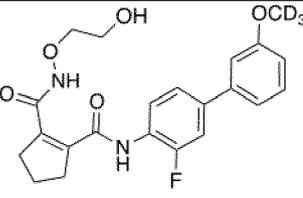
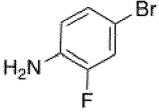
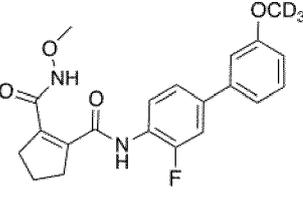


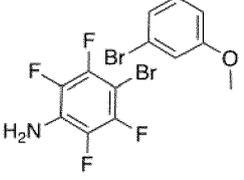
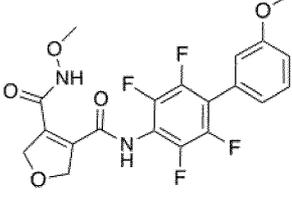
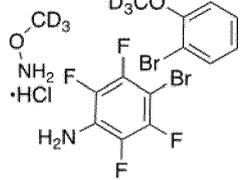
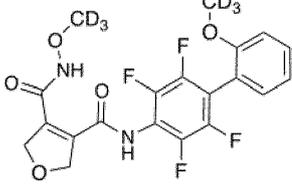
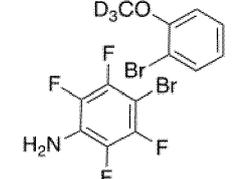
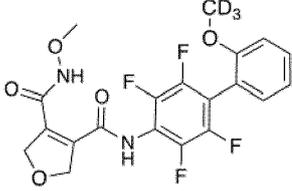
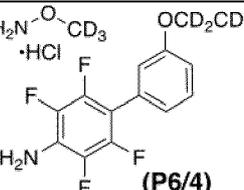
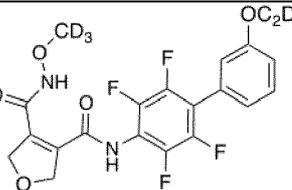
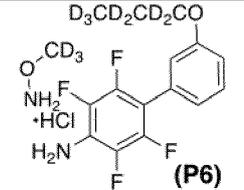
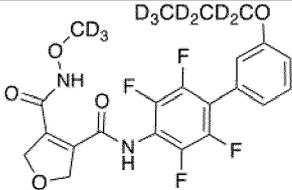
Путем реакции соединения **5e** как описано в Примере 4, стадия 4, целевое соединение **5** получают в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 11,80 (с, 1H), 11,28 (шс, 1H), 7,60 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 7,40 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 6,99 (дд, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,96-4,92 (м, 4H), 3,68 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 408,2 (M+H) $^+$.

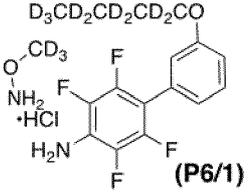
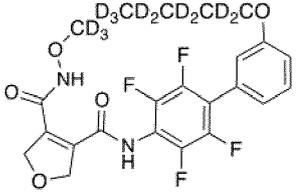
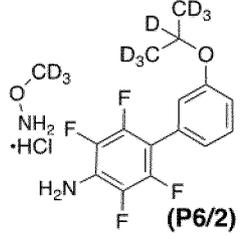
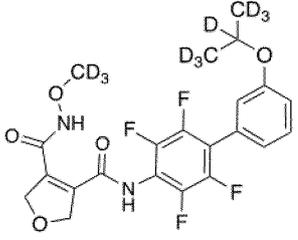
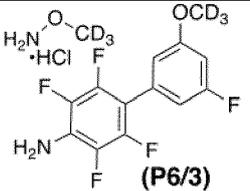
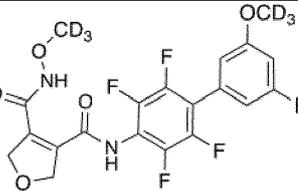
Пример 5/1-5/16:

Следующие Примеры получают, как описано выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
5/1			^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 5,07-5,04 (м, 3H), 5,01-4,99 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 419,1 (M+H) $^+$
5/2			^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 5,07-5,04 (м, 3H), 5,01-4,99 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 436,1 (M+H) $^+$

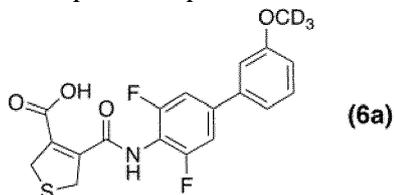
#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
5/3			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,80 (с, 1H), 11,30 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 6,99 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 4,94 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 379,2 (M+H) ⁺
5/4			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 3H), 5,07-4,99 (м, 4H), 3,80 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 444,0 (M+H) ⁺
5/5			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 3H), 5,07-4,99 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 447,0 (M+H) ⁺
5/6			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 3H), 5,08-5,01 (м, 4H), 4,04 (шс, 2H), 3,76 (т, J=4,6 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 474,0 (M+H) ⁺
5/7			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,50 (шс, 1H), 11,15 (шс, 1H), 8,13 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=2,0, 12,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,94 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 4,73 (шс, 1H), 3,88 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,81-2,72 (м, 4H), 1,91-1,83 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 417,9 (M+H) ⁺
5/8			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,52 (шс, 1H), 11,25 (шс, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,64 (дд, J=1,8, 12,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,37 (т,

#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
			J=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,94 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,80-2,70 (м, 4H), 1,91-1,83 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 388,0 (M+H) ⁺
5/9			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,81 (шс, 2H), 7,47 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 3H), 4,96-4,93 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 441,1 (M+H) ⁺
5/10			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (шс, 2H), 7,53 (дт, J=1,8, 7,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,96-4,91 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 447,3 (M+H) ⁺
5/11			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (шс, 2H), 7,53 (дт, J=1,8, 7,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,96-4,91 (м, 4H), 3,69 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 444,2 (M+H) ⁺
5/12			¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-7,01 (м, 3H), 5,07-4,98 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 463,3 (M+H) ⁺
5/13			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 11,79 (шс, 2H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 3H), 4,95 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 479,1 (M+H) ⁺

#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
5/14	 (P6/1)		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,81 (шс, 2H), 7,45 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H), 4,90 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 495,3 (M+H) $^+$
5/15	 (P6/2)		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,79 (шс, 2H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 3H), 4,96-4,92 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 479,2 (M+H) $^+$
5/16	 (P6/3)		^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,82 (шс, 1H), 11,79 (шс, 1H), 7,05-7,01 (м, 3H), 4,94 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 465,3 (M+H) $^+$

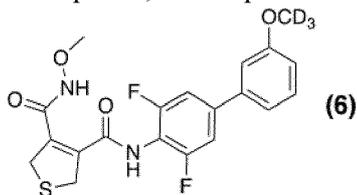
Пример 6:

Стадия 1: 4-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновая кислота (**6a**)



Путем реакции 4,6-дигидро-1*H*,3*H*-тиено[3,4-*c*]фуран-1,3-диона (синтез и сочетание описано в *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005;15:4854) как описано выше, целевую молекулу **6a** получают в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13,01 (шс, 1H), 10,20 (с, 1H), 7,54 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32-2,28 (м, 2H), 6,99 (дд, $J=2,4, 8,0$ Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 2H), 4,03-4,00 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 395,2 (M+H) $^+$.

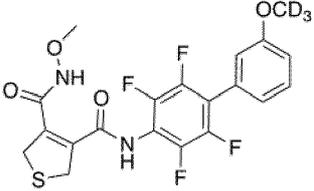
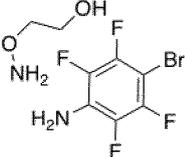
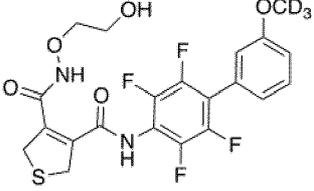
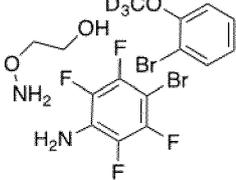
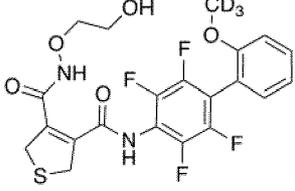
Стадия 2: N^3 -((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)- N^4 -метокси-2,5-дигидротиофен-3,4-дикарбоксимид (**6**)



Путем реакции соединения **6a** как описано выше, целевое соединение **6** получают в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (500 МГц, MeOD-*d*4) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,20 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,96 (дд, $J=2,5, 8,0$ Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 4H), 3,71 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 424,1 (M+H) $^+$.

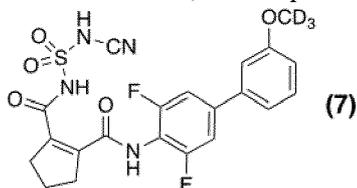
Пример 6/1-6/3:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 6 выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
6/1			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,42 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 4,21-4,18 (м, 2H), 4,09-4,06 (м, 2H), 3,74 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 460,0 (M+H) $^+$
6/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 3H), 4,21 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,88 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=4,6$ Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 490,0 (M+H) $^+$
6/3			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,51-7,46 (м, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 4,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 4,21 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,99 (т, $J=3,8$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=4,2$ Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 490,0 (M+H) $^+$

Пример 7:

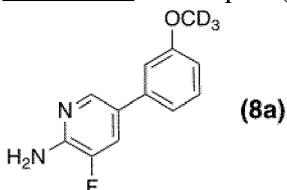
N^1 -(N -Цианосульфоил)- N^2 -(3,5-дифтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопент-1-ен-1,2-дикарбоксимид (7)



Путем реакции соединения 2/1 с циановым бромидом в растворе КОН в ДМФ/ H_2O , получают целевую молекулу 7. ЖХМС (ИЭР): m/z 480,1 (M+H) $^+$.

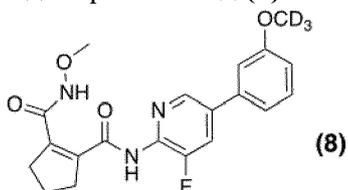
Пример 8 (процедура обратного сочетания):

Стадия 1: 3-Фтор-5-(3-(метокси- d_3)фенил)пиридин-2-амин (8a)



К раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-амин (400 мг) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляют (3-(метокси-*d*₃)фенил)бороновую кислоту (389 мг), Cs₂CO₃ (2,4 г) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг). Смесь перемешивают при 90°C под N₂ в течение 2 ч, охлаждают до кт, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=10:1) с получением соединения **8a** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 222,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: N¹-(3-Фтор-5-(3-(метокси-*d*₃)фенил)пиридин-2-ил)-N²-метоксициклопент-1-ен-1,2-дикарбоксимид (**8**)

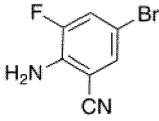
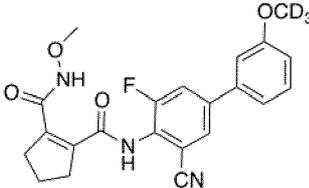


Путем реакции соединения **8a** как описано в Примере 4, стадия 3 и стадия 4, целевую молекулу **8** получают в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,39 (шс, 1H), 11,04 (шс, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,15 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,00 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,79 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,93-1,87 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 389,3 (M+H)⁺.

Пример 8/1-8/3:

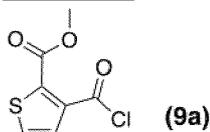
Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 8 выше с применением подходящего строительного блока, как показано ниже.

#	строительный блок	структура	аналитические данные
8/1			¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,87 (дд, J=1,8, 8,3 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,00-2,97 (м, 4H), 2,89 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР): m/z 410,2 (M+H) ⁺
8/2			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,90 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 421,3 (M+H) ⁺

#	строительный блок	структура	аналитические данные
8/3			$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 11,45 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,01 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,83-2,70 (м, 4H), 1,96-1,90 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 413,2 (M+H) ⁺

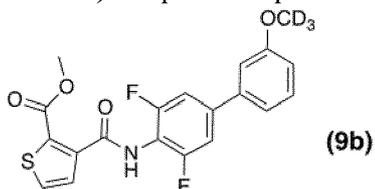
Пример 9:

Стадия 1: Метил 3-(хлоркарбонил)тиофен-2-карбоксилат (**9a**)



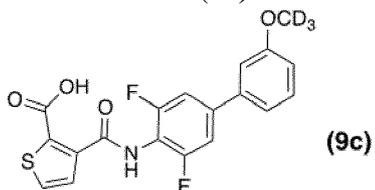
К раствору 2-(метоксикарбонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (200 мг) в сухом ДХМ (8 мл) добавляют SOCl_2 (152 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч и концентрируют с получением соединения **9a** в виде желтого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: Метил 3-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиофен-2-карбоксилат (**9b**)



К раствору соединения **4b** (200 мг) в сухом ТГФ (2 мл) добавляют NaH (60%, 134 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, и раствор неочищенного промежуточного соединения **9a** (240 мг) в сухом ТГФ (1 мл) добавляют по каплям при 0°C. После добавления, смесь перемешивают в течение 30 мин при этой температуре, гасят насыщенным водн. NH_4Cl и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением соединения **9b** в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 407,1 (M+H)⁺.

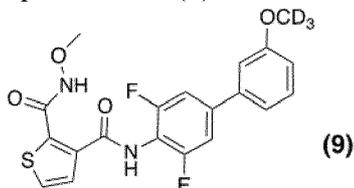
Стадия 3: 3-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиофен-2-карбоновой кислоты (**9c**)



К раствору соединения **9b** (200 мг) в MeOH (4 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляют 2N NaOH (1,0 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивают при кт в течение 5 ч, доводят до pH=5-

6 добавлением 2N HCl и концентрируют. Остаток очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% NH₄HCO₃ в воде, 10-100% MeCN) с получением соединения **9c** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 3H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,96 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z 393,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: N3-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N2-метокситиофен-2,3-дикарбоксимид (**9**)

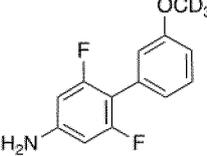
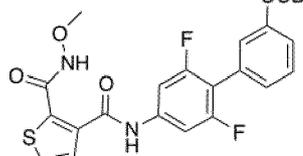
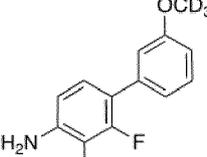
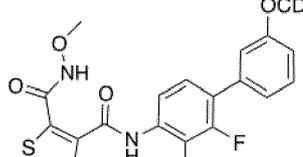
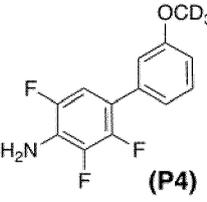
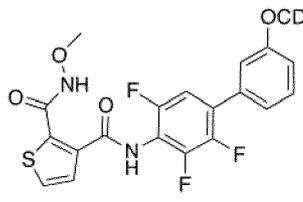
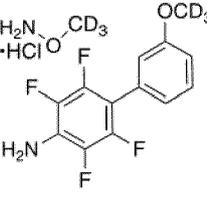
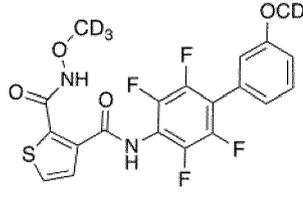
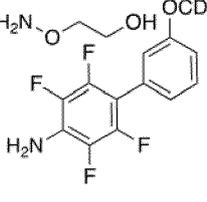
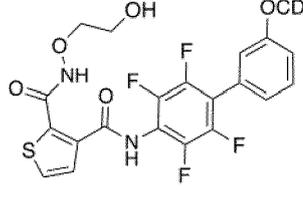


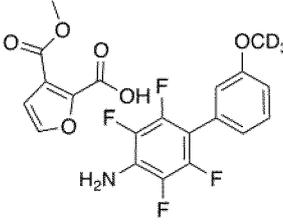
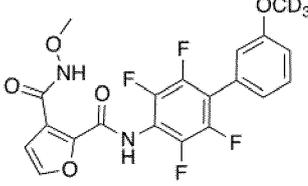
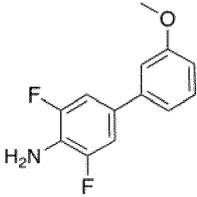
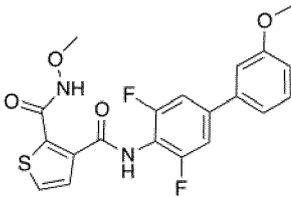
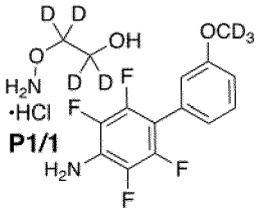
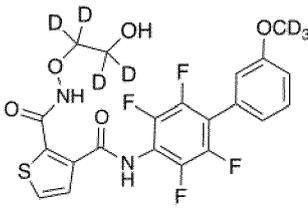
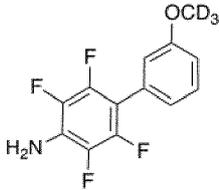
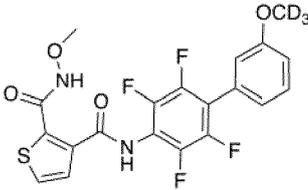
К раствору **9c** (90 мг) в MeCN (5 мл) добавляют гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (28 мг), TCFH (162 мг) и 1-метилимидазол (57 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением целевого соединения **9** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 3H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 3,82 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 422,1 (M+H)⁺.

Пример 9/1-9/11:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 9 или другим примерам выше с использованием подходящих строительных боков, как показано ниже.

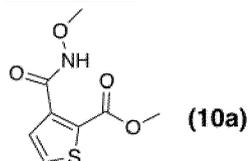
#	строительный(ые) блок(и)	структура	аналитические данные
9/1			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 7,80 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,23-7,18 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 4,05 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,78-3,75 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 452,0 (M+H) ⁺
9/2			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (шс, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 3H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,00 (дд, J=1,8, 8,2 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z 425,1 (M+H) ⁺

9/3			ЖХМС (ИЭР): m/z 422,1 (M+H) ⁺
9/4			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,88 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,97 (дд, J=1,8, 8,2 Гц, 1H), 3,83 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 422,0 (M+H) ⁺
9/5			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 3,81 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 440,1 (M+H) ⁺
9/6			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 461,1 (M+H) ⁺
9/7			¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 3H), 4,06 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J=4,8 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 488,0 (M+H) ⁺

9/8			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,37 (с, 1H), 12,29 (с, 1H), 8,14 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 4H), 3,76 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 442,1 (M+H) ⁺
9/9			$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,20 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,91 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 3H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,01 (дд, $J=1,8, 8,2$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,70 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 419,1 (M+H) ⁺
9/10			$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,04 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 7,91 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 3H), 4,28 (шс, 1H). ЖХМС (ИЭР): m/z 492,2 (M+H) ⁺
9/11			$^1\text{H-ЯМР}$ (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 12,03 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 7,90 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,64 (шс, 1H), 7,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 3H), 3,71 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 458,2 (M+H) ⁺

Пример 10:

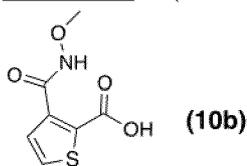
Стадия 1: Метил 3-(метоксикарбамоил)тиофен-2-карбоксилат (**10a**)



К раствору 2-(метоксикарбонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (200 мг) в MeCN (5 мл) добавляют гидрохлорид *O*-метилгидроксиламина (178 мг), TCFH (361 мг) и 1-метилимидазол (264 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением соединения **10a** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z

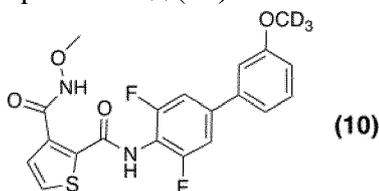
216,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 3-(Метоксикарбамоил)тиофен-2-карбоновая кислота (**10b**)



К раствору соединения **10a** (100 мг) в MeOH (1 мл) и ТГФ (3 мл) добавляют 2N NaOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, доводят до pH 5-6 добавлением 2N HCl, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением соединения **10b** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 202,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: N²-(3,5-дифтор-3'-(метокси-d3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N³-метокситиофен-2,3-дикарбоксимид (**10**)



К раствору соединения **10b** (50 мг) в сухом ДХМ (5 мл) добавляют SOCl₂ (59 мг) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и концентрируют с получением неочищенного хлорангидрида промежуточного соединения. К раствору соединения **4b** (59 мг) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют NaN (99 мг, 60% масс.) при 0°C, перемешивают при 0°C в течение 10 мин и затем хлорангидрид промежуточного соединения добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, гасят насыщенным водн. NH₄Cl и экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением соединения **10** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (с, 1H), 11,94 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,49 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,00 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 422,1 (M+H)⁺.

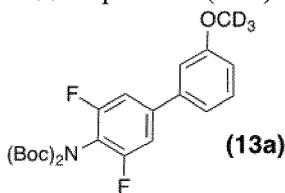
Пример 10/1:

Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 10 выше с использованием подходящих строительных блоков, как показано ниже.

#	строительные блоки	структура	аналитические данные
10/1			¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,63 (шс, 2H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 4H), 3,78 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 442,1 (M+H) ⁺

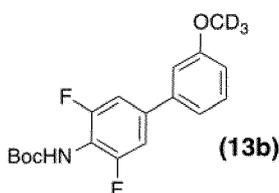
Пример 13:

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



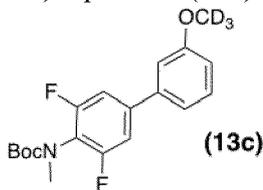
К раствору промежуточного соединения **4b** (400 мг) в ДМФ (5 мл) добавляют ди-*трет*-бутилпирокарбонат (732 мг) и ДИПЭА (434 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 8 ч, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения **13a** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 384,0 (M+H)⁺.

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



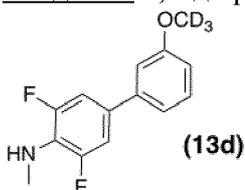
К раствору соединения **13a** (500 мг) в ТГФ (5 мл) добавляют 2М КОН (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при кт в течение 8 ч, концентрируют и очищают ФХСГ (ПЭ:ЭА=5:1) с получением соединения **13b** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 284,0 (M+H-*трет*-бутил)⁺.

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



К раствору соединения **13b** (200 мг) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют NaN (118 мг, 60% масс.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем добавляют CH₃I (101 мг) и смесь перемешивают в течение ночи, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения **13c** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 287,1 (M+H-*трет*-бутил)⁺.

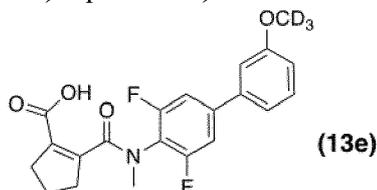
Стадия 4: 3,5-дифтор-3'-(метокси-*d3*)-*N*-метил-[1,1'-бифенил]-4-амин (**13d**)



К раствору соединения **13c** (190 мг) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют HCl в диоксане (4М, 5 мл) Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и концентрируют под вакуумом с

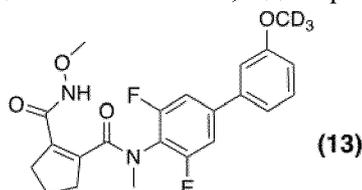
получением соединения **13d** в виде белого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z 253,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: 2-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновой кислоты (**13e**)



Путем сочетания соединения **13d** с 1-циклопентен-1,2-дикарбоновым ангидридом, как описано выше, получают соединение **13e**. ЖХМС (ИЭР): m/z 391,1 (M+H)⁺.

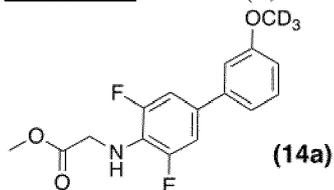
Стадия 6: N1-(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N2-метокси-N1-метилциклопент-1-ен-1,2-дикарбоксимид (**13**)



Путем сочетания соединения **13e** с гидрохлоридом *O*-метилгидроксиламин, как описано выше в Примере 9, стадия 4, целевое соединение **13** получают в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*4, смесь *E/Z*-изомеров) δ 7,40-7,36 (м, 3H), 7,21 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 3,74/3,67 (м, 3H), 3,31-3,30 (м, 3H), 2,83-2,37 (м, 4H), 2,19-2,09 (м, 0,61H), 1,86-1,77 (м, 1,36H). ЖХМС (ИЭР): m/z 420,3 (M+H)⁺.

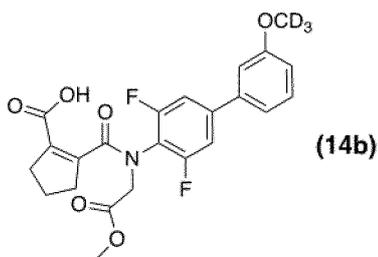
Пример 14:

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



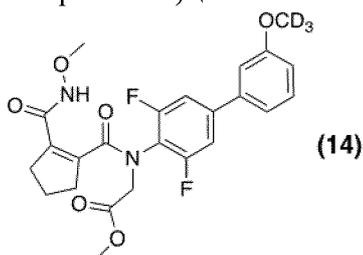
К раствору промежуточного соединения **4b** (500 мг) в толуоле (10 мл) добавляют метил 2-бромацетат (479 мг) и K₂CO₃ (580 мг). Смесь перемешивают при 110°C в течение 4 ч, охлаждают до кт, фильтруют, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения **14a** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 311,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2-((3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(2-метокси-2-оксоэтил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-карбоновой кислоты (**14b**)



Путем сочетания соединения **14a** с 1-циклопентен-1,2-дикарбоновым ангидридом, как описано выше, получают целевое соединение **14b**. ЖХМС (ИЭР): m/z 449,1 (M+H)⁺.

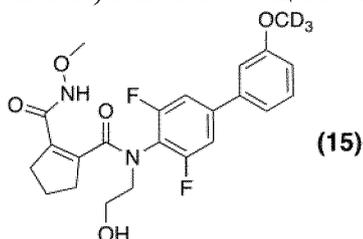
Стадия 3: Метил *N*-(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-(2-(метоксикарбамоил)циклопент-1-ен-1-карбонил)глицинат (**14**)



Путем сочетания соединения **14b** с гидрохлоридом *O*-метилгидроксиламина, как описано выше в Примере 9, стадия 4, целевое соединение **14** получают в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ. ЖХМС (ИЭР): m/z 478,2 (M+H)⁺.

Пример 15:

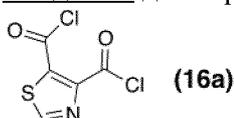
Стадия 1: *N*1-(3,5-дифтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*1-(2-гидроксиэтил)-*N*2-метоксициклопент-1-ен-1,2-дикарбоксамид (**15**)



К раствору соединения **14** (150 мг) в сухом ТГФ (3 мл) добавляют LiAlH₄ (25 мг) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 2 ч при этой температуре, гасят водой (0,25 мл) и затем разбавляют 10% NaOH (0,5 мл) и водой (0,75 мл). Органический слой реакционной смеси концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения **15** в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*4, смесь *E/Z*-изомеров) δ 7,40-7,36 (м, 3H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,98 (дд, J=1,8, 8,2 Гц, 1H), 3,92-3,58 (м, 7H), 2,88-2,37 (м, 4H), 2,15-1,75 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): m/z 450,1 (M+H)⁺.

Пример 16-1 и Пример 16-2:

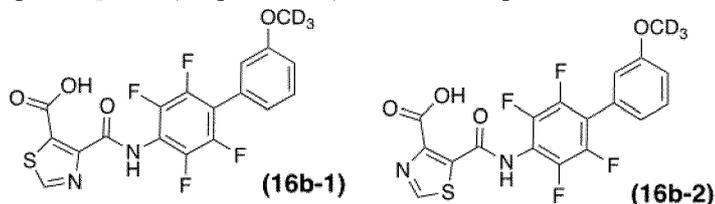
Стадия 1: дихлорид тиазол-4,5-дикарбонила (**16a**)



К раствору тиазол-4,5-дикарбоновой кислоты (200 мг) в сухом ДХМ (2 мл)

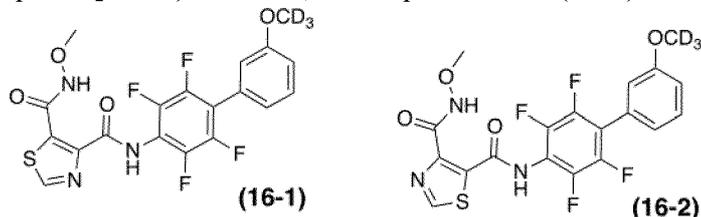
добавляют SOCl_2 (275 мг) при 0°C и затем смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного хлорангидрида промежуточного соединения **16a**.

Стадия 2: 4-((2,3,5,6-Тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиазол-5-карбоновая кислота (**16b-1**) и 5-((2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамоил)тиазол-4-карбоновая кислота (**16b-2**)



К раствору 2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-амина (250 мг) в сухом ТГФ (2 мл) добавляют NaN (219 мг, 60% масс.) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Затем промежуточного соединения **16a** добавляют при 0°C и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, гасят насыщенным водн. NH_4Cl и экстрагируют ЭА (3×5 мл). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением смеси соединений **16b-1** и **16b-2** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 483,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3: *N*5-метокси-*N*4-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиазол-4,5-дикарбоксимид (**16-1**) и *N*4-метокси-*N*5-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиазол-4,5-дикарбоксимид (**16-2**)

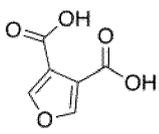
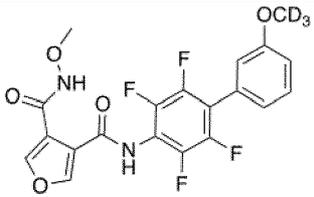
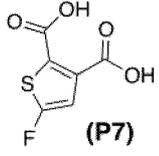
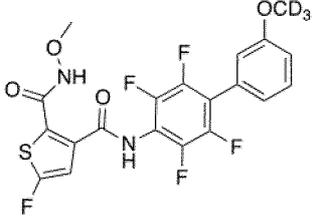
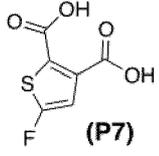
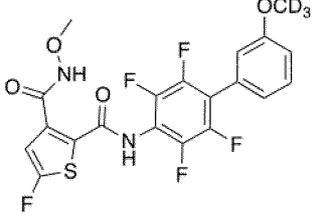


К раствору смеси соединений **16b-1** и **16b-2** (100 мг) в ТГФ (1 мл) и *N*-метил-2-пирролидоне (1 мл) добавляют *O*-метилгидроксиламин (60 мг) и ЭДКИ (92 мг). Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением разделенных соединений **16-1** и **16-2** в виде белых твердых веществ. **16-1**: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,42 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,49 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 3,73 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 549,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; **16-2**: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,38 (шс, 1H), 12,72 (шс, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 3H), 3,78 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 549,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 16/1-16/3:

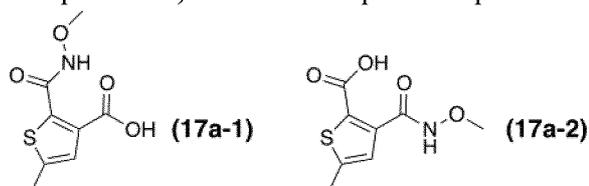
Следующие Примеры получают аналогично описанному для Примера 16-1/16-2 выше с использованием подходящего строительного блока, как показано ниже.

#	строительный блок	структура	аналитические данные

16/1			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 3H), 3,79 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 442,1 (M+H) $^+$
16/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,43 (дд, $J=8,4, 7,2$ Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 4H), 3,71 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 476,1 (M+H) $^+$
16/3			$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,42 (дд, $J=8,4, 7,6$ Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 4H), 3,74 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР): m/z 476,1 (M+H) $^+$

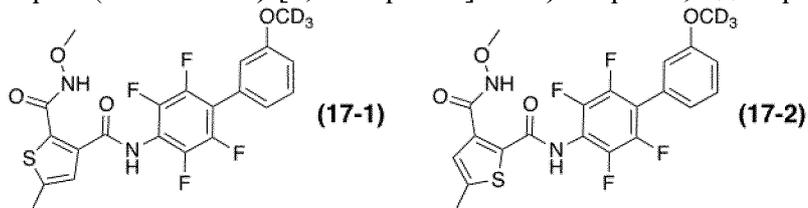
Пример 17-1 и Пример 17-2:

Стадия 1: 2-(Метоксикарбамоил)-5-метилтиофен-3-карбоновая кислота (**17a-1**) и 3-(метоксикарбамоил)-5-метилтиофен-2-карбоновая кислота (**17a-2**)



К раствору 5-метилтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (200 мг) и гидрохлорида *O*-метилгидроксиламина (268 мг) в ТГФ (1 мл) и *N*-метил-2-пирролидоне (1 мл) добавляют ЭДКИ (411 мг) тремя порциями. Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч, разбавляют водой и экстрагируют ЭА (3 х). Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (С18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением смеси соединений **17a-1** и **17a-2** в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 215,9 (M+H) $^+$.

Стадия 2: *N*2-Метокси-5-метил-*N*3-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиофен-2,3-дикарбоксаимид (**17-1**) и *N*3-метокси-5-метил-*N*2-(2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси- d_3)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тиофен-2,3-дикарбоксаимид (**17-2**)

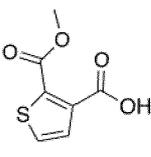
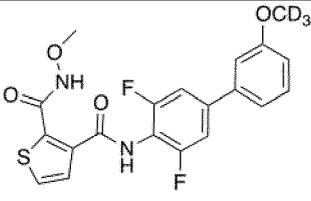
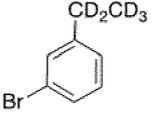
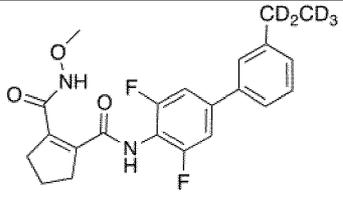
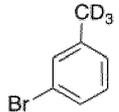
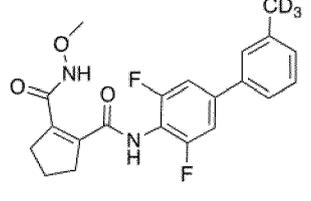
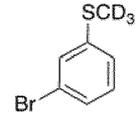
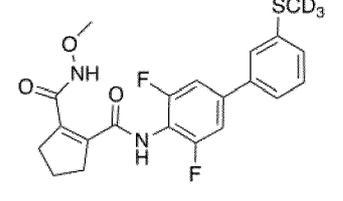
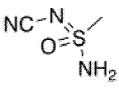
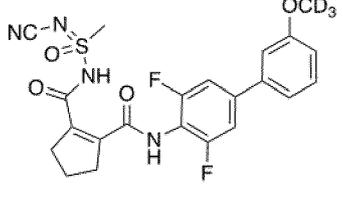
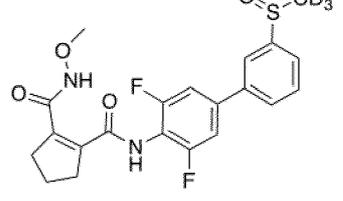
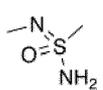
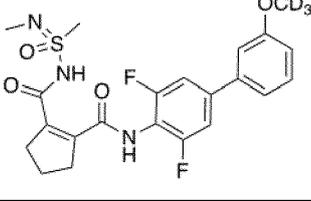
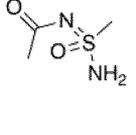
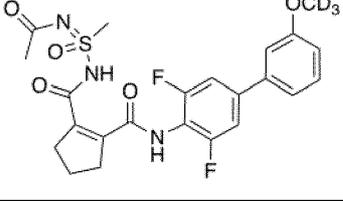
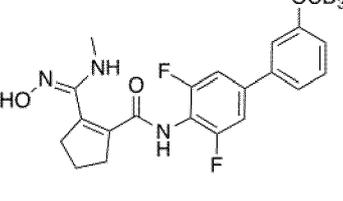
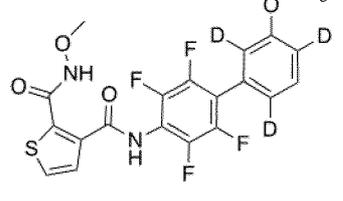


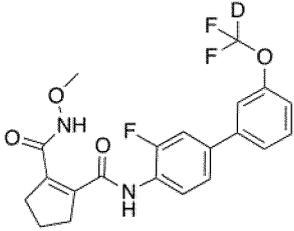
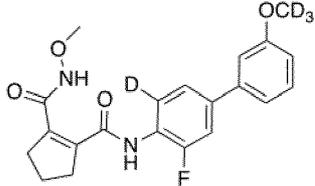
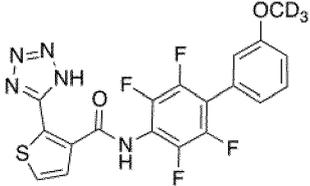
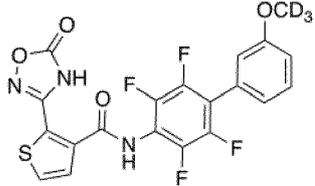
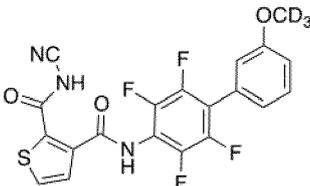
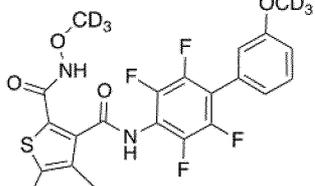
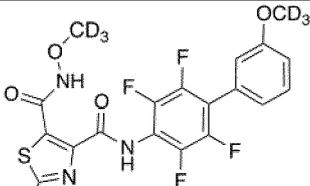
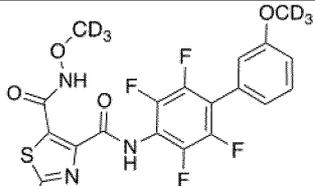
К раствору смеси **17a-1** и **17a-2** (100 мг) в сухом ДХМ (2 мл) добавляют SOCl_2 (111 мг) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного хлорангидрида промежуточного соединения. К

раствору 2,3,5,6-тетрафтор-3'-(метокси-*d*3)-[1,1'-бифенил]-4-амина (127 мг) в сухом ТГФ (2 мл) добавляют NaN (93 мг, 60% масс.) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут. Затем хлорангидрид промежуточного соединения добавляют при 0°C и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, гасят насыщенным водн. NH₄Cl и экстрагируют ЭА (3×30 мл). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄, концентрируют и очищают обращенно-фазовой флэш-хроматографией (C18) (0,1% ТФК в воде, 10-100% MeCN) с получением разделенных **17-1** и **17-2** в виде белых твердых веществ, соответственно. **17-1**: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 11,99 (шс, 1H), 11,03 (шс, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). Изомер подтвержден NOESY. ЖХМС (ИЭР): m/z 472,0 (M+H)⁺; **17-2**: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,34 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=0,4 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). Изомер подтвержден NOESY. ЖХМС (ИЭР): m/z 472,0 (M+H)⁺.

Дополнительные Примеры:

Следующие Примеры могут быть получены как описано выше с применением подходящих строительных блоков.

строительный блок	структура	строительный блок	структура
			
			
		через окисление тиоэфира	
			
			

строительный блок	структура	строительный блок	структура
			
			
			
			

Пример 200: Анализ ингибирования hDHODH человека

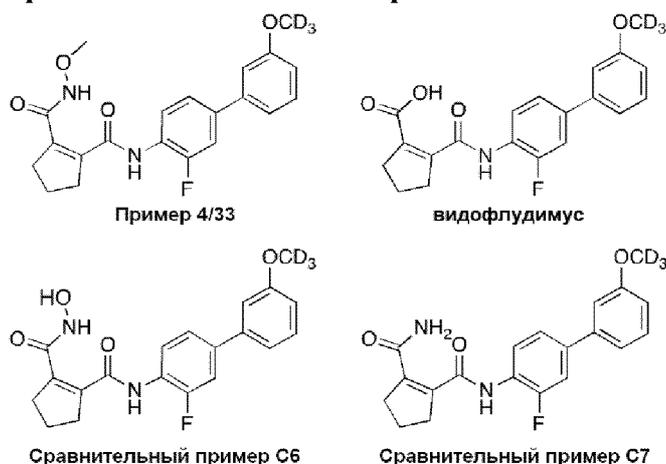
Ингибирование hDHODH *in vitro* измеряют с использованием усеченного на N-конце рекомбинантного фермента hDHODH, как описано в *J. Med. Chem.* 2006;49:1239. Коротко, концентрацию hDHODH регулируют таким образом, чтобы средний наклон примерно 0,2 ЕД/мин служил положительным контролем (например, без ингибитора). Стандартная аналитическая смесь содержит 60 мкМ 2,6-дихлориндофенола, 50 мкМ дециллубихинона и 100 мкМ дигидрооротата. Добавляют фермент hDHODH с по меньшей мере шестью различными концентрациями соединений или без них, и измерения проводят в 50 мМ TrisHCl, 150 мМ KCl и 0,1% Triton X-100 при pH 8,0 и при 30°C. Реакцию начинают добавлением дигидрооротата и измерением поглощения при 600 нм в течение 2 минут. Для определения значений IC₅₀, каждую точку данных записывают в трех повторах. Каждую точку данных записывают в двух повторах. Получают следующие данные:

Пример #	диапазон IC ₅₀	Пример #	диапазон IC ₅₀	Пример #	диапазон IC ₅₀
1	+++	4/9	+	5/16	+++
1/1	+++	4/10	0	6	+++
1/2	0	4/11	0	6/1	+++

Пример #	диапазон IC ₅₀	Пример #	диапазон IC ₅₀	Пример #	диапазон IC ₅₀
1/3	+	4/12	0	6/2	+++
1/4	+++	4/13	+	6/3	+++
1/5	+++	4/14	+	8	+
1/6	+++	4/15	++	8/1	0
1/7	+++	4/22	+++	8/2	+
1/8	+	4/23	+++	8/3	+
1/9	+++	4/24	0	9	+++
1/10	++	4/25	+++	9/1	+++
1/11	++	4/26	+++	9/2	+++
1/12	+++	4/27	++	9/3	+++
1/13	+++	4/28	+++	9/4	+++
1/13	+++	4/29	+++	9/5	+++
2	+++	4/30	++	9/6	+++
2/1	+++	4/31	+++	9/7	+++
2/2	0	4/32	+++	9/8	+++
2/3	++	4/33	+	9/9	+++
2/4	+++	5	++	10	+++
2/5	+++	5/1	+++	10/1	+++
2/6	+++	5/2	++	13	0
2-1	++	5/3	++	14	+
2-1/1	+++	5/4	+++	15	0
3	++	5/5	+++	16-1	+++
3/1	+	5/6	++	16-2	++
3-1	0	5/7	0	16/1	+++
3-2	0	5/8	+	16/2	+++
4	++	5/9	+++	16/3	+++
4/1	+	5/10	+++	17-1	+++
4/2	++	5/11	+++	17-2	+++
4/3	+	5/12	+++		
4/4	++	5/13	+++		
4/5	0	5/14	+++		
4/8	0	5/15	+++		

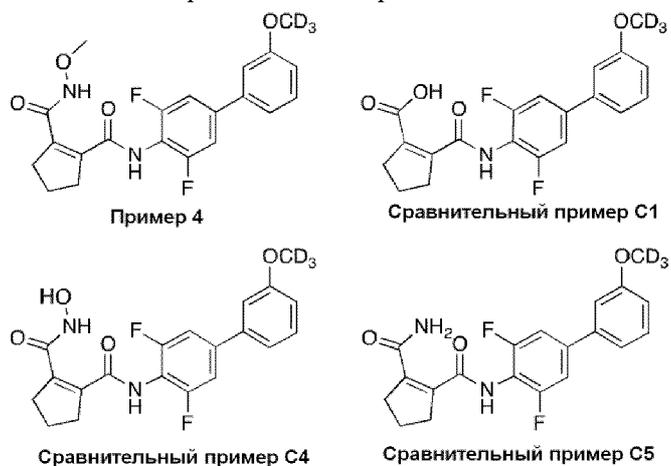
Диапазоны IC_{50} для анализа DHODH человека, как описано в настоящем документе:
 +++: <100 нМ; ++: 100 нМ до <1 мкМ; +: 1 мкМ до <10 мкМ; 0: \geq 10 мкМ.

Сравнение подходящих пар:



Пример #	IC_{50} DHODH
4/33	2,02 мкМ
видофлудимус (Сравнительный Пример)	0,554 мкМ
Сравнительный Пример С6	>50 мкМ
Сравнительный Пример С7	около 10 мкМ

Заключение: Пример 4/33 имеет такое же ингибирование DHODH, как и подходящая пара карбоновой кислоты (**видофлудимус**), в то время как подходящая пара гидроксамата (сравнительный пример С6, соответствует Примеру 4 в WO2004/056746) гораздо менее эффективна, как упоминалось ранее. Также подходящая пара карбоксиамида (сравнительный пример С7) является лишь слабым ингибитором DHODH. На Фигуре 2 показаны типовые кривые ингибирования DHODH человека для этого эксперимента.



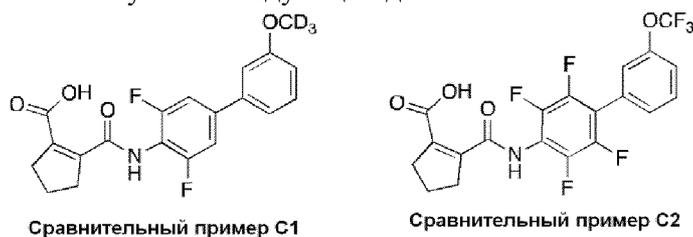
Пример #	IC_{50} DHODH
4	0,174 мкМ
Сравнительный Пример С1	0,061 мкМ

Пример #	IC ₅₀ DHODH
Сравнительный Пример С4	14,0 мкМ
Сравнительный Пример С5	16,1 мкМ

Заключение: Аналогичную тенденцию можно наблюдать для **Примера 4**, который имеет такое же ингибирование DHODH, что и подходящая пара карбоновой кислоты (Сравнительный пример С1), тогда как подходящая пара гидроксамата (Сравнительный пример С4) является гораздо менее эффективной. Аналогичное относится и к подходящей паре карбоксиамида (сравнительный пример С5), который также демонстрирует лишь слабое ингибирование DHODH.

Пример 201: Исследования *in vitro* взаимодействия ингибиторов DHODH с транспортерами поглощения URAT1 человека

В анализе транспортера поглощения URAT1 человека (линия клеток-хозяев: MDCKII) измеряют накопление субстрата зонда в присутствии ингибитора DHODH (в концентрации 10 мкМ) в клетках. Анализ проводят в SOLVO с каталожным номером MDCKII-URAT1-LV. Субстратом зонда служит 20 мкМ мочевой кислоты. Эталонным ингибитором служит бензбромарон в концентрации 300 мкМ, который служит внутренним контролем. Получают следующие данные:



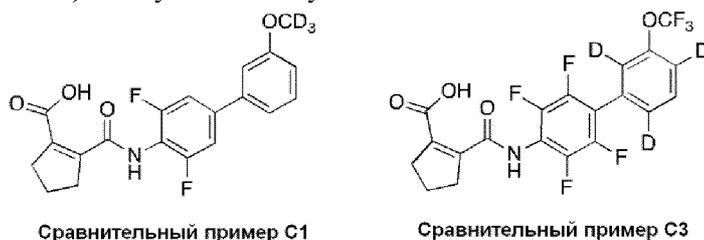
Пример #	стимулирование транспортера поглощения URAT1 человека при 10 мкМ
Сравнительный Пример С1	173%
1/1	<20%
2/1	22%
4	26%
Сравнительный Пример С2	64%
1	28%
2	72%
3	<20%

Заключение: Сравнительный пример С1 (содержащий фрагмент карбоновой кислоты) стимулирует URAT1-опосредованное накопление мочевой кислоты до неблагоприятных 173% в исследованных условиях, в то время как подходящие пары с биоизостерическим фрагментом карбоновой кислоты стимулируют URAT1-

опосредованное накопление мочевой кислоты в незначительной степени, т.е. в диапазоне от <20 до 26%. Аналогичную тенденцию можно наблюдать для **Сравнительного примера С2**, где по меньшей мере подходящая пара с *N*-(метилсульфонил)карбоксамидом (**Пример 1**) или с тетразольным фрагментом (**Пример 3**) вместо карбоновой кислоты стимулирует URAT1-опосредованное накопление мочевой кислоты в незначительной степени, т. е. 28% и <20%, соответственно. Таким образом, примеры из настоящего изобретения демонстрируют меньшее взаимодействие с транспортером URAT1 по сравнению с подходящими парами карбоновой кислоты, и, таким образом, меньше нарушают гомеостаз мочевой кислоты, снижая риск возникновения гематурии.

Пример 202а: Проницаемость А-В и В-А (Caco-2, pH 7,4/7,4)

Клеточная линия Caco-2 представляет собой клеточную линию аденокарциномы толстой кишки человека, которая дифференцируется в культуре и напоминает эпителиальную выстилку тонкой кишки человека. Кажущуюся проницаемость (P_{app}) тестируемого соединения при 10 мкМ через монослой Caco-2 в обоих направлениях измеряют с использованием стандартного протокола Eurofins Discovery Services (пункты № 3319 и 3321). Получают следующие данные:



Пример #	Проницаемость А-В	восстановле ние	Проницаемость В-	восстановле ние
			А	
С1	0,68 нм/с	72%	8,8 нм/с	69%
4	16 нм/с	60%	2,6 нм/с	52%

Абсорбция перорально вводимых лекарственных средств требует перемещения лекарственного средства через эпителиальный барьер кишечника. Кишечная проницаемость является важнейшей характеристикой, которая определяет скорость и степень абсорбции *in vivo* и коррелирует с биодоступностью лекарственного средства-кандидата. В то время как **Сравнительный пример С1** (содержащий фрагмент карбоновой кислоты) имеет низкую проницаемость, подходящая пара с биоизостерическим фрагментом карбоновой кислоты (**Пример 4**) имеет гораздо более высокую проницаемость от апикального (А) к базальному (В) компартменту.

Пример 202b: Кинетическая растворимость в воде и logD

Кинетическая растворимость в воде в PBS при pH 7,4 определяют путем сравнения площади основного пика в калибровочном стандарте (200 мкМ), содержащем органический растворитель (MeOH/вода, 60/40 об./об.), с площадью пика соответствующего пика в образце буфера PBS. Кроме того, хроматографическую чистоту (%) определяют как площадь основного пика относительно общей интегральной площади пика на

хроматограмме ВЭЖХ калибровочного стандарта. Получают хроматограмму калибровочного стандарта каждого тестируемого соединения, а также УФ/ВИД спектр с отмеченными максимумами поглощения. Кинетическую растворимость в воде измеряют на длине волны 230 нм с использованием стандартного протокола Eurofins Discovery Services (пункт № 435).

Общее количество соединения определяют как площадь основного пика в калибровочном стандарте (100 мкМ), содержащем органический растворитель (MeOH/вода, 60/40 об./об.). Количество соединения в буфере определяют как сумму скорректированных по объему и взвешенных площадей соответствующих пиков в водных фазах трех водно-органических образцов с различной композицией. Используют автоматизированную систему взвешивания, чтобы гарантировать предпочтительное использование необработанных данных из образцов с хорошо поддающимися количественной оценке пиковыми сигналами. Количество соединения в органическом образце рассчитывают вычитанием. Затем коэффициент распределения ($\log D$, н-октанол/PBS при pH 7,4) рассчитывают как \log_{10} количества соединения в органической фазе, деленный на количество соединения в водной фазе (Eurofins Discovery Services, пункт № 417). Получают следующие данные (н.т.=не тестировали):

Пример #	растворимость	$\log D$
Сравнительный Пример С1	220 мкМ	1,0
1/1	227 мкМ	0,9
2/1	235 мкМ	0,5
Сравнительный Пример С3	187 мкМ	2,6
1	237 мкМ	н.т.
3	207 мкМ	н.т.

Более низкие значения коэффициента распределения $\log D$ для примеров из настоящего изобретения по сравнению с подходящими парами карбоновой кислоты указывают на то, что соединение в большей степени находится в водной среде (такой как сыворотка крови) по сравнению с липофильной средой (такой как липидный бислой), что выгодно благодаря его лекарственному сходству и фармакокинетике. Примеры настоящего изобретения также имеют более высокую растворимость в воде по сравнению с подходящими парами карбоновой кислоты.

Пример 203: Противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2

Анализ репликации вируса (YFP) и анализ жизнеспособности клеток, в целом описанные в *Pathogens* 2021;10:1076 и примененные к соединениям настоящего изобретения, дают следующие результаты: Диапазоны EC_{50} для анализа SARS-CoV-2 такие, как описаны в настоящем документе:

Пример #	диапазон EC ₅₀	диапазон CC ₅₀		Пример #	диапазон EC ₅₀	диапазон CC ₅₀
1	++	>100		4/26	++++	>100
1/1	+	>100		4/27	++++	>100
1/2	++	>100		4/28	++++	>100
1/3	+	72		4/29	++++	>100
1/4	0	>100		4/30	+++	>100
1/5	+++	>100		4/31	++++	>100
1/6	+	>100		4/32	++++	>100
1/7	+++	>100		5	+++	>100
1/12	++++	>100		5/1	++++	59
1/14	0	>100		5/2	++++	>100
2	++	>100		5/3	+++	>100
2/1	0	>100		5/4	++++	>100
2/2	++	>100		5/5	++++	>100
2/3	++	>100		5/6	+++	>100
2/4	+++	>100		6	++++	>100
2/5	++++	>100		6/1	++++	>100
2/6	+++	>100		6/2	+++	>100
2-1	++	>100		6/3	++++	>100
2-1/1	++	55		8	0	>100
3	+++	>100		8/1	+++	100
3/1	+	48		8/2	+++	>100
3-1	+++	>100		8/3	+++	>100
3-2	+++	>100		9	++++	>100
4	+++	>100		9/1	++++	>100
4/1	+++	>100		9/2	++++	>100
4/2	+++	>100		9/3	++++	48
4/3	++	>100		9/4	++++	>100
4/4	+++	>100		9/5	++++	81
4/9	+++	>100		9/6	++++	70
4/11	+	>100		9/7	++++	94
4/12	+++	>100		9/8	++++	68
4/13	+++	>100		10	++++	>100

Пример #	диапазон EC ₅₀	диапазон CC ₅₀		Пример #	диапазон EC ₅₀	диапазон CC ₅₀
4/14	+++	>100		10/1	++++	>100
4/15	++	>100		13	++	>100
4/22	++++	>100		16/1	++++	>100
4/23	++++	>100		17-1	++++	60
4/25	++++	>100		17-2	++++	72

Диапазоны EC₅₀ для анализа SARS-CoV-2, описанные в настоящем документе: +++++: < 1мкМ; ++++: <10 мкМ; ++: 10 мкМ до <25 мкМ; +: 25 мкМ до <50 мкМ; 0: ≥50 мкМ.

Пример 204: Синергическая противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 с аналогом нуклеозида

Оценивают синергетический потенциал **Примера 1** вместе с нуклеозидным аналогом EIDD-1931 (CAS: 3258-02-4).

Способ комбинаторной оценки лекарственных средств с помощью анализа ингибирования репликации вируса опубликован в *Pathogens* 2021;10:1076. Клетки Caco-2 культивируют в 96-луночных планшетах по 25000 клеток на лунку, инфицируют SARS-CoV-2 d6-YFP с MOI 0,003 и обрабатывают **Примером 1**, **EIDD-1931** или комбинацией лекарственных средств, начиная с соответствующих концентраций 4 x EC₅₀ для отдельных соединений. Репликацию вируса определяют через 30 часов после заражения (п.з.) путем количественного флуоресцентного обнаружения управляемой вирусом экспрессии YFP в фиксированных клетках. Профили ингибирования репликации вируса, измеренные посредством экспрессии репортера YFP, кодируемого вирусом, представлены в виде гистограммы для четырех определений (среднее ±CO). Комбинаторную оценку лекарственного средства рассчитывают с использованием алгоритма CompuSyn, как описано в *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:575.

Типовой эксперимент показан на **Фигуре 1**. Соединение 1 демонстрирует синергетическое противовирусное действие на SARS-CoV-2 в комбинации с нуклеозидным аналогом **EIDD-1931** (CAS: 3258-02-4).

Пример 205: Фармакокинетика у мышей

Фармакокинетику соединений по настоящему изобретению оценивают на 3 самцах и 3 самках мышей (C57BL/6J, возраст 8 недель) после перорального или внутривенного кассетного дозирования для оценки пероральной биодоступности. Доза составляет 5 мг/кг (перорально) и 1 мг/кг (внутривенно), объем применения составляет 5 мл/кг (перорально) и 0,5 мл/кг (внутривенно), носитель представляет собой 5% солютол, 95% раствор NaCl (при 0,9% концентрации солевого раствора) для перорального, и 5% солютол, 5% этанол, 90% раствор NaCl (при 0,9% концентрации солевого раствора) для внутривенного введения. В каждый назначенный момент времени (0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения) 20 мкл цельной крови собирают из хвостовой вены в LI-гепариновые пробирки, замораживают на сухом льду в течение 1-2 минут после отбора проб и хранят при -20°C до обработки для

анализа ЖХ-МС. Получают следующие данные:

Пример #	C_{\max}	$t_{1/2}$	AUC	F
1	♂ 754 нг/мл	♂ 2,9 ч	♂ 3200 нг*ч/мл	♂ 49%
	♀ 1320 нг/мл	♀ 2,8 ч	♀ 7350 нг*ч/мл	♀ 217%
2/1	♂ 1500 нг/мл	♂ 3,1 ч	♂ 3070 нг*ч/мл	♂ 60%
	♀ 2280 нг/мл	♀ 2,4 ч	♀ 8610 нг*ч/мл	♀ 144%
4	♂ 1110 нг/мл	♂ 1,1 ч	♂ 1780 нг*ч/мл	♂ 63%
	♀ 690 нг/мл	♀ 1,3 ч	♀ 1210 нг*ч/мл	♀ 87%

Сокращения: ♂=самец, ♀=самка, C_{\max} =пиковая концентрация в плазме, $t_{1/2}$ =период полувыведения, AUC=площадь под кривой (интеграл кривой концентрация-время от 0 до 24 ч), F=биодоступность (систематически доступная фракция)

Заключение: Эксперимент показывает, что хорошие ФК свойства могут быть получены с помощью биоизостеров карбоновых кислот.

В другом анализе подходящих пар, проверяют пользу дейтерирования *N*-метоксиацетамидного фрагмента: фармакокинетические свойства соединений оценивают на 3 самках мышей (C57BL/6J, возраст 8 недель) после перорального или внутривенного кассетного дозирования для оценки пероральной биодоступности. Доза составляет 5 мг/кг (перорально) и 1 мг/кг (внутривенно), объем применения составляет 5 мл/кг (перорально) и 2 мл/кг (внутривенно), носитель представляет собой 5% солютол, 95% раствор NaCl (при 0,9% концентрации солевого раствора) для перорального, и 5% солютол, 5% этанол, 90% раствор NaCl (при 0,9% концентрации солевого раствора) для внутривенного введения. В каждый назначенный момент времени (0,25, 0,5, 1, 2, 4 и 8 часов после перорального введения; 0,083, 0,25, 0,5, 1, 4 и 8 часов после внутривенного введения) из хвоста собирают 20 мкл цельной крови. вену в Li-гепариновые пробирки, замораживают на сухом льду в течение 1-2 минут после отбора проб и хранят при -20°C до обработки для анализа ЖХ-МС. Получают следующие данные:

Пример #	C_{\max}	$t_{1/2}$	AUC _{8ч}	F
9	3000 нг/мл	2,6 ч	12300 нг*ч/мл	49%
9/6	6700 нг/мл	2,5 ч	25000 нг*ч/мл	76%
5/4	18000 нг/мл	>8 ч	106000 нг*ч/мл	39%
5/5	70000 нг/мл	>8 ч	165000 нг*ч/мл	56%

Сокращения: C_{\max} =пиковая концентрация в крови, $t_{1/2}$ =период полувыведения, AUC_{8ч}=площадь под кривой (интеграл кривой концентрация-время от 0 до 8 ч), F=биодоступность (системно доступная фракция)

Заключение: метаболическую стабильность можно улучшить путем селективного дейтерирования уязвимого положения (т.е. *N*-метоксиацетамидного фрагмента).

Пример 206: Противовирусная активность в отношении вызывающих

беспокойство вариантов SARS-CoV-2

Противовирусную активность **Примера 9** против вызывающих беспокойство вариантов Delta и Omicron тестируют аналогично SARS-CoV-2 WT. Клетки Caco-2 обрабатывают серийными разведениями указанного соединения, а затем инфицируют репортерным вирусом SARS-CoV-2 d6-YFP (WT) или клиническими изолятами вариантов Delta или Omicron. Количество инфицированных клеток определяют количественно по экспрессии YFP для WT или иммунофлуоресцентному окрашиванию дцРНК-специфичным антителом и вторичным антителом, связанным с флуорофором, и рассчитывают соответствующую концентрацию EC₅₀. Получают следующие результаты:

Пример #	EC ₅₀ WT	EC ₅₀ Delta	EC ₅₀ Omikron
9	0,072 мкМ	<0,003 мкМ	<0,003 мкМ

Пример 207: Противовирусная активность в отношении респираторно-синцициального вируса (RSV).

Клетки Hep-2 обрабатывают **Примером 9** или ДМСО в течение двух дней, и жизнеспособность клеток определяют количественно путем измерения внутриклеточных уровней АТФ с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega). Определяют средние значения из трех повторов относительно контроля ДМСО ± СО. 50% цитотоксическую концентрацию (CC₅₀) рассчитывают посредством нелинейного регрессионного анализа с использованием GraphPad Prism. Снова, клетки Hep-2 обрабатывают **Примером 9** или ДМСО и инфицируют тремя различными штаммами RSV. Инфицированные клетки определяют количественно через два дня после заражения с помощью внутренней флуоресценции GFP (RSV-A2) или окрашивания ICC RSV-специфичным антителом (RSV-Long и RSV-B). Определяют средние значения для трех повторов относительно контроля ДМСО ± СО. 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывают посредством нелинейного регрессионного анализа с использованием GraphPad Prism. Получают следующие результаты:

Пример #	IC ₅₀ RSV-A2	IC ₅₀ RSV-Long	IC ₅₀ RSV-B	CC ₅₀
9	<0,1 мкМ	<0,1 мкМ	<0,1 мкМ	45,3 мкМ

Пример 208: Противовирусная активность в отношении риновируса человека

Противовирусную активность соединения настоящего изобретения также тестируют на риновирусе человека **HRV-14**. Получают следующие результаты.

Пример #	EC ₅₀	CC ₅₀
4	2,2 мкМ	>25 мкМ
9	0,014 мкМ	>25 мкМ
пиродавир	0,0003 мкМ	4,5 мкМ

Пример 209: Метаболическая стабильность в микросомах крысы и человека

Пример 9 (дейтерированный в одном положении) и **Пример 9/1** (дейтерированный

в двух положениях) и не дейтерированную подходящую пару (**Пример 9/9**) инкубируют с использованием двух разных партий объединенных микросом печени SD-крысы (RLM) и микросомы печени человека (HLM), соответственно, в течение 60 мин. Аналогичную процедуру применяют к **Примеру 1/7** и его не дейтерированной подходящей паре, **Примеру 1/13**. Метаболизм контролируют с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Верапамил служит положительным контролем. Истинный клиренс Cl_{int} рассчитывают на основе измеренных значений остаточного соединения (в двух экземплярах) через 0, 10, 30 и 60 минут. Точки данных за 60 минут следующие:

Cl_{int} (мкл/мин/мг белка)	партия микросомов печени крысы		партия микросомов печени человека	
	2110178 (Xenotech R1000, самец)	1110040 (Xenotech R1500, самка)	2110108 (Xenotech H1000, самец)	1210079 (Xenotech H1500, самка)
Пример 9/9	192	69,3	93,9	66,1
Пример 9	183	63,8	76,5	55,5
Пример 9/1	162	52,8	67,2	40,4
Пример 1/13	25,5	35,4	14,4	10,3
Пример 1/7	20,0	30,5	1,32	4,01
Верапамил	79,8-85,2	27,8-28,7	45,3-61,6	33,2-54,4

Заключение: метаболическую стабильность можно улучшить путем селективного дейтерирования уязвимых положений (особенно анизольного алкильного фрагмента). Дальнейшее улучшение стабильности может быть достигнуто путем дополнительного дейтерирования -метоксиацетамидного фрагмента (**Пример 9 - Пример 9/1**).

Пример 210: Фармакокинетика у крыс

Фармакокинетику соединений настоящего изобретения оценивают на 3 самках крыс Sprague Dawley (возраст 8 недель) после перорального кассетного дозирования (носитель: 5% солютол/95% раствор NaCl (при 0,9% концентрации солевого раствора; объем нанесения: 5 мл/кг) для оценки воздействия тестируемых объектов. В каждый назначенный момент времени (0,25, 0,5, 1, 2, 4 и 8 часов после введения) 20 мкл крови собирают из хвостовой вены в Li-гепариновые пробирки, охлажденные на льду, и хранят при -20°C до обработки для анализа ЖХ-МС. Получают следующие данные:

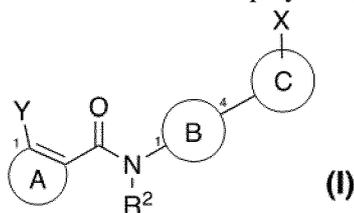
Пример #	C_{max}	$t_{1/2}$	$AUC_{0-8ч}$	AUC_{inf}
5/9	17 мкМ	6,6 ч	91 мкМ*ч	185 мкМ*ч
5/4	21 мкМ	7,9 ч	125 мкМ*ч	271 мкМ*ч
5/5	19 мкМ	8,4 ч	113 мкМ*ч	252 мкМ*ч

Пример #	C_{\max}	$t_{1/2}$	AUC _{-8ч}	AUC _{-inf}
Сокращения: C_{\max} =пиковая концентрация в крови, $t_{1/2}$ =период полувыведения, AUC _{-8ч} =площадь под кривой (интеграл кривой концентрация-время от 0 до 8 ч), AUC _{-inf} =площадь по кривой, рассчитанная до бесконечности				

Заключение: Метаболическая стабильность микросом (**Пример 209**) хорошо отражается на улучшенной биодоступности в ФК исследовании *in vivo*. Опять же, дейтерированные производные **Примера 5/4** и **Примера 5/5** более стабильны и имеют лучшую биодоступность по сравнению с не дейтерированной подходящей парой **Примера 5/9**.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



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

А выбран из 5-членного гетероарила, циклопентенила и гетероциклопентенила, имеющих один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием, указанный А не замещен или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, -ОН, С₁₋₄-алкила, -О-С₁₋₄-алкила, фтор-С₁₋₄-алкила и -О-фтор-С₁₋₄-алкила, где кольцо А имеет один или несколько атомов водорода в алкиле, необязательно замещенных дейтерием;

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

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, С₁₋₄-алкила, С₀₋₆-алкилен-OR²¹, С₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), С₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), С₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹, С₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹, С₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², С₀₋₆-алкилен-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²², С₀₋₆-алкилен-CO₂R²¹, С₀₋₆-алкилен-O-COR²¹, С₀₋₆-алкилен-CONR²¹R²², С₀₋₆-алкилен-NR²¹-COR²¹, С₀₋₆-алкилен-NR²¹-CONR²¹R²², С₀₋₆-алкилен-O-CONR²¹R²², С₀₋₆-алкилен-NR²¹-CO₂R²¹, С₀₋₆-алкилен-NR²¹R²²,

где алкил, алкилен, 3-6-членный циклоалкил и 3-6-членный гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -ОН, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила;

и где необязательно два соседних заместителя в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -ОН, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила,

и где остаток -NR² в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С,

В имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

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

где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂, оксо, C₁₋₄-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR³¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), 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-NR³¹S(=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 не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными 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 в арильном или гетероарильном фрагменте образуют 5-8-членный частично ненасыщенный цикл, необязательно содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S или N,

где этот дополнительный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

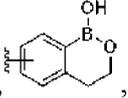
С имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

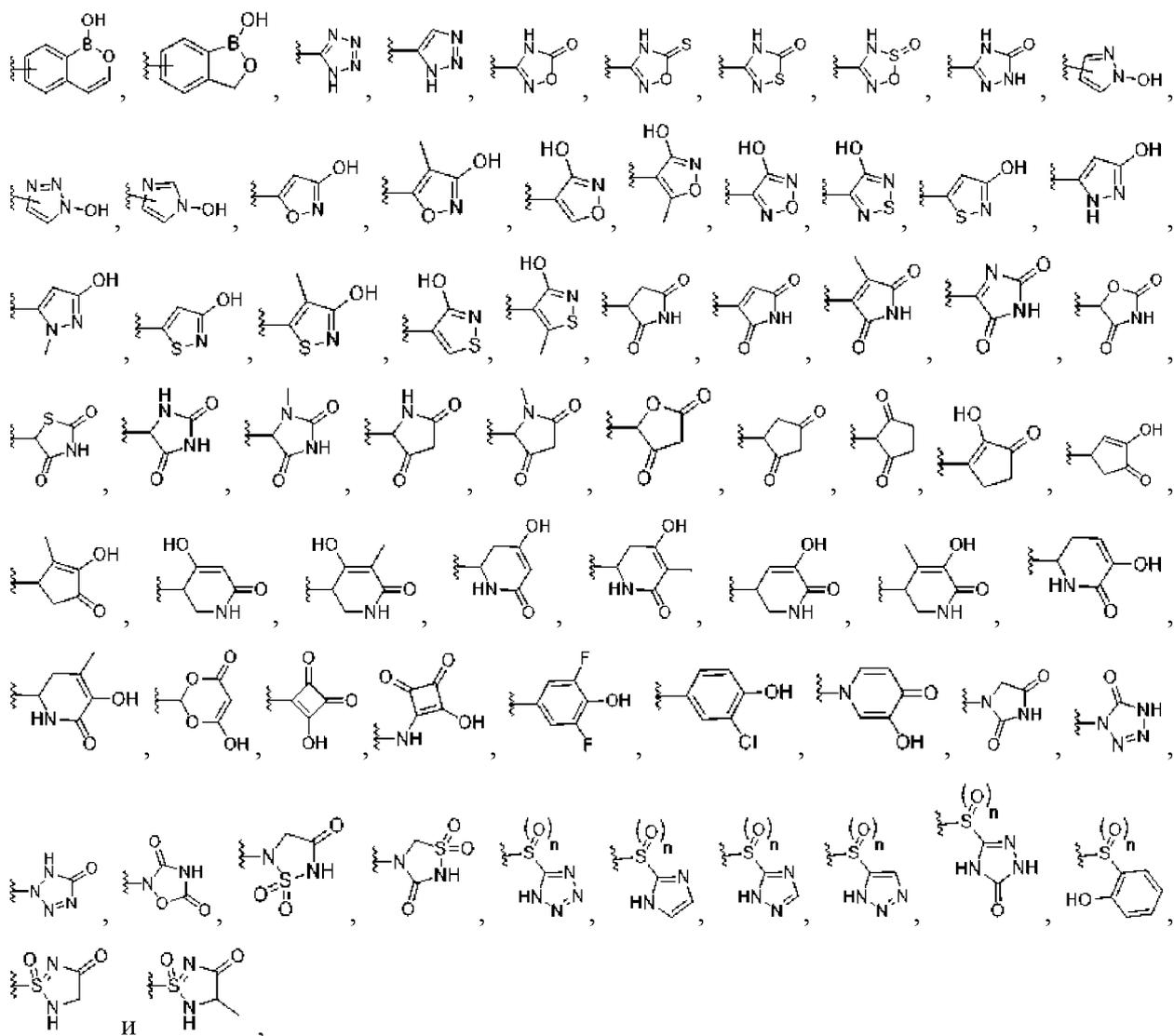
Х выбран из H, D, галогена, -CN, -NO₂, C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкила, O-галоген-C₁₋₆-алкила, C₀₋₆-алкилен-OR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного циклоалкила), C₀₋₆-алкилен-(3-6-членного гетероциклоалкила), C₀₋₆-алкилен-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹, C₀₋₆-алкилен-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴², 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 N, O, или S,

где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, оксо, -OH, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, -O-C₁₋₄-алкила и -O-галоген-C₁₋₄-алкила,

Х имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

Y выбран из -CONH-CN, -CONHOH, -CONHOR¹⁰, -CONR¹⁰OH, -C(=NOH)NR¹¹R¹², -CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰, -CONHS(=O)_y(=NR¹³)_yNR¹¹R¹², -SO₃H, -S(=O)_x(=NR¹³)_yNHCOR¹⁰,

-S(=O)_x(=NR¹³)_yNHR¹¹, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(NR¹¹R¹²)OH, -P(=O)R¹¹(OH), -B(OH)₂, 



Y имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^2 выбран из H и C_{1-6} -алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -OH, 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 имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{10} выбран из C_{1-6} -алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного

гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R¹⁰ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹¹, R¹², R²¹, R²², R³¹, R³², R⁴¹, R⁴² независимо выбраны из H, С₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

R¹¹ и/или R¹² и/или R²¹ и/или R²² и/или R³¹ и/или R³² и/или R⁴¹ и/или R⁴² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

или R¹¹ и R¹², R²¹ и R²², R³¹ и R³², R⁴¹ и R⁴², соответственно, взятые 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 не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила,

R¹¹ и/или R¹² и/или R²¹ и/или R²² и/или R³¹ и/или R³² и/или R⁴¹ и/или R⁴² имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R¹³, R²³, R³³, R⁴³ независимо выбраны из H, -CN, -NO₂, С₁₋₆-алкила, -СО-О-С₁₋₆-алкила, 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила,

где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, С₁₋₄-алкила, галоген-С₁₋₄-алкила, 3-6-членного циклоалкила, галоген-(3-6-членного циклоалкила), 3-6-членного гетероциклоалкила, галоген-(3-6-членного гетероциклоалкила), -ОН, оксо, -О-С₁₋₄-алкила и -О-галоген-С₁₋₄-алкила, где гетероциклоалкил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, или S,

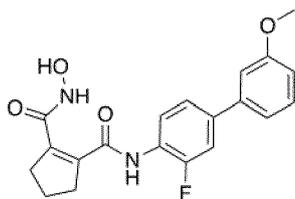
R¹³ и/или R²³ и/или R³³ и/или R⁴³ имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

n, m, x, y независимо выбраны из 0-2;

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

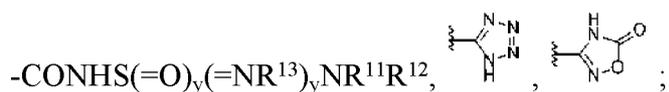
при условии, что сумма целых чисел x и y для остатка, связанного с тем же атомом серы, независимо выбрана из 0-2;

и при условии, что следующая структура исключена:



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

Y выбран из $-\text{CONH-CN}$, $-\text{CONHOR}^{10}$, $-\text{C(=NOH)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONHS(=O)}_x(\text{=NR}^{13})_y\text{R}^{10}$,



R^{10} выбран из C_{1-3} -алкил, циклопропила или оксетан-3-ила,

где алкил, циклопропил или оксетан-3-ил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF_2 , CF_3 , -OH, оксо, -OMe, -O CHF_2 и -O CF_3 , R^{10} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H или C_{1-3} -алкила,

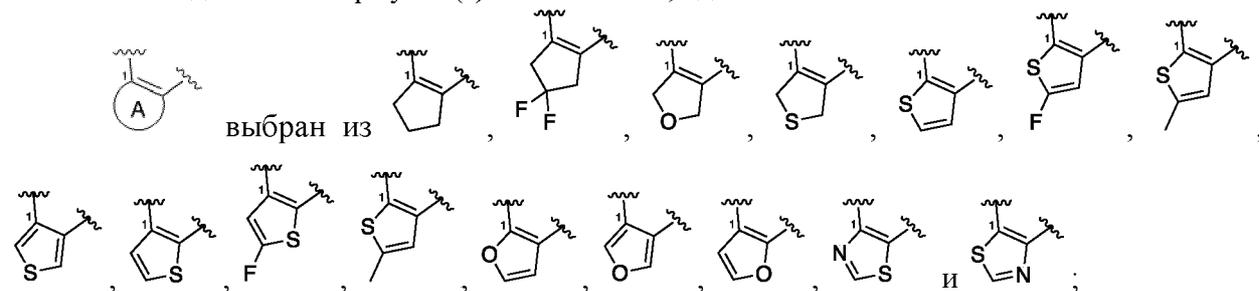
где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF_2 , CF_3 , -OH, оксо, -OMe, -O CHF_2 и -O CF_3 , R^{11} и/или R^{12} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R^{13} выбран из H, -CN и C_{1-3} -алкила,

где алкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, -CN, Me, CHF_2 , CF_3 , -OH, оксо, -OMe, -O CHF_2 и -O CF_3 , R^{13} имеет один или несколько атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

x равен 1 и y равен 1 или x равен 2 и y равен 0.

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



и R^2 представляет собой H.

4. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-3, где один или несколько атомов водорода в любом заместителе замещены дейтерием.

5. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-4, где

В представляет собой фенил,

где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD_3 , CHF_2 и CF_3 ;

и где остаток $-\text{NR}^2$ в кольце В находится в 1,4-ориентации по отношению к кольцу С.

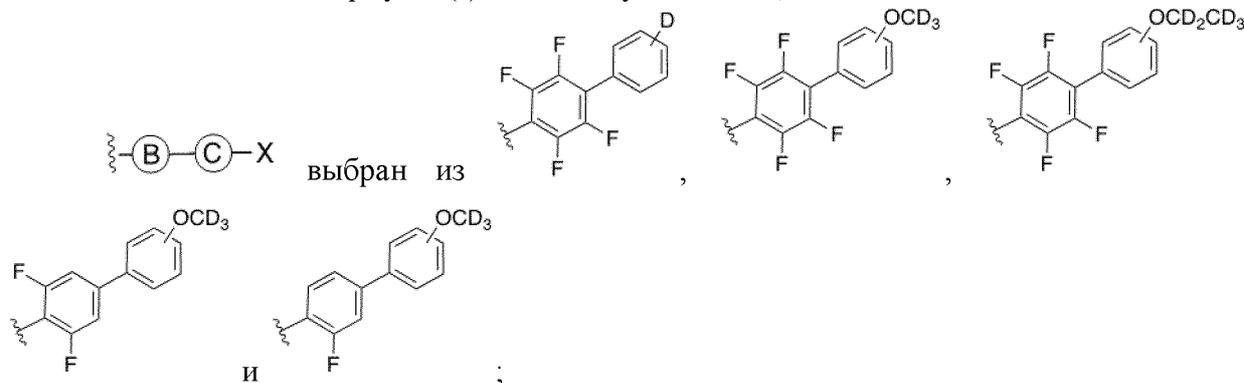
6. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-5, где

C представляет собой фенил,

где фенил не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂ и -OCF₃;

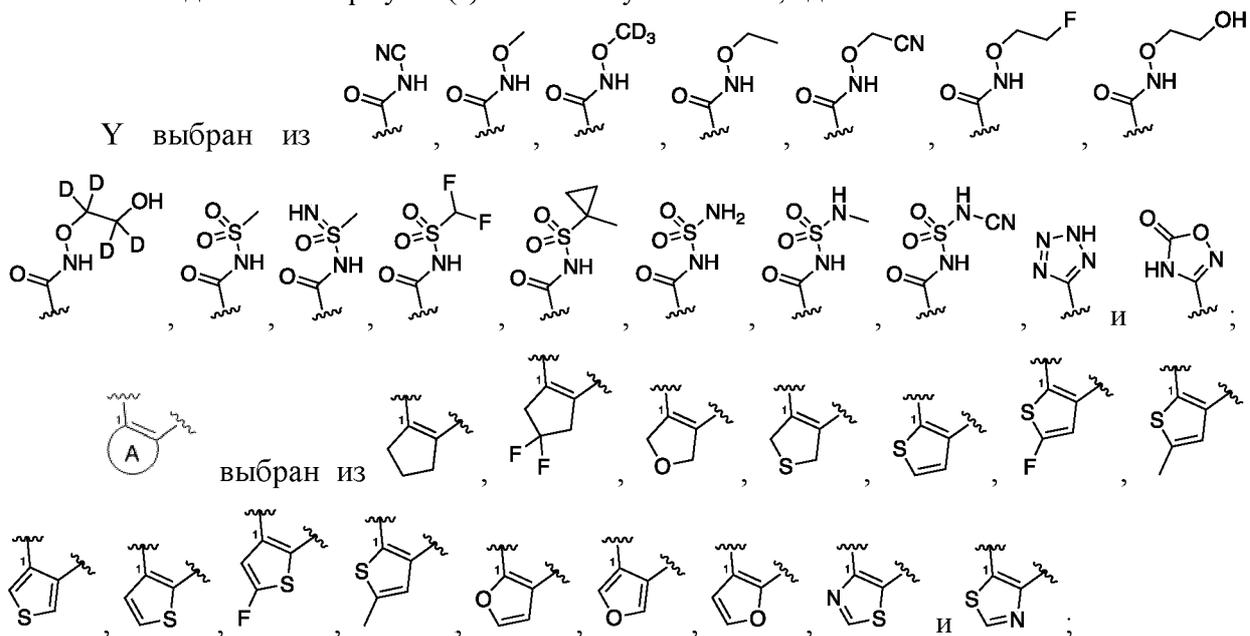
X выбран из D, F, Cl, -CN, Me, CD₃, CHF₂, CF₃, Et, CD₂CD₃, -OMe, -OCD₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OEt и -OCD₂CD₃.

7. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-6, где

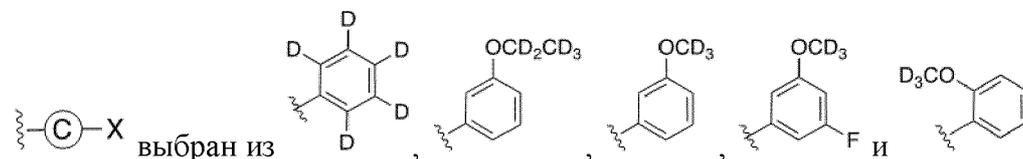
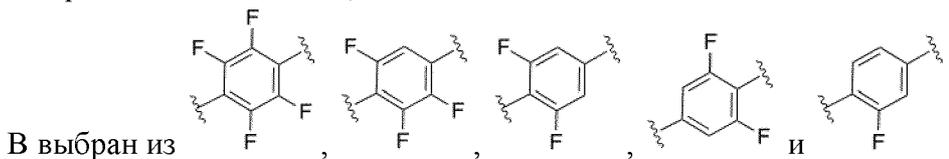


где кольцо C необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из D или F.

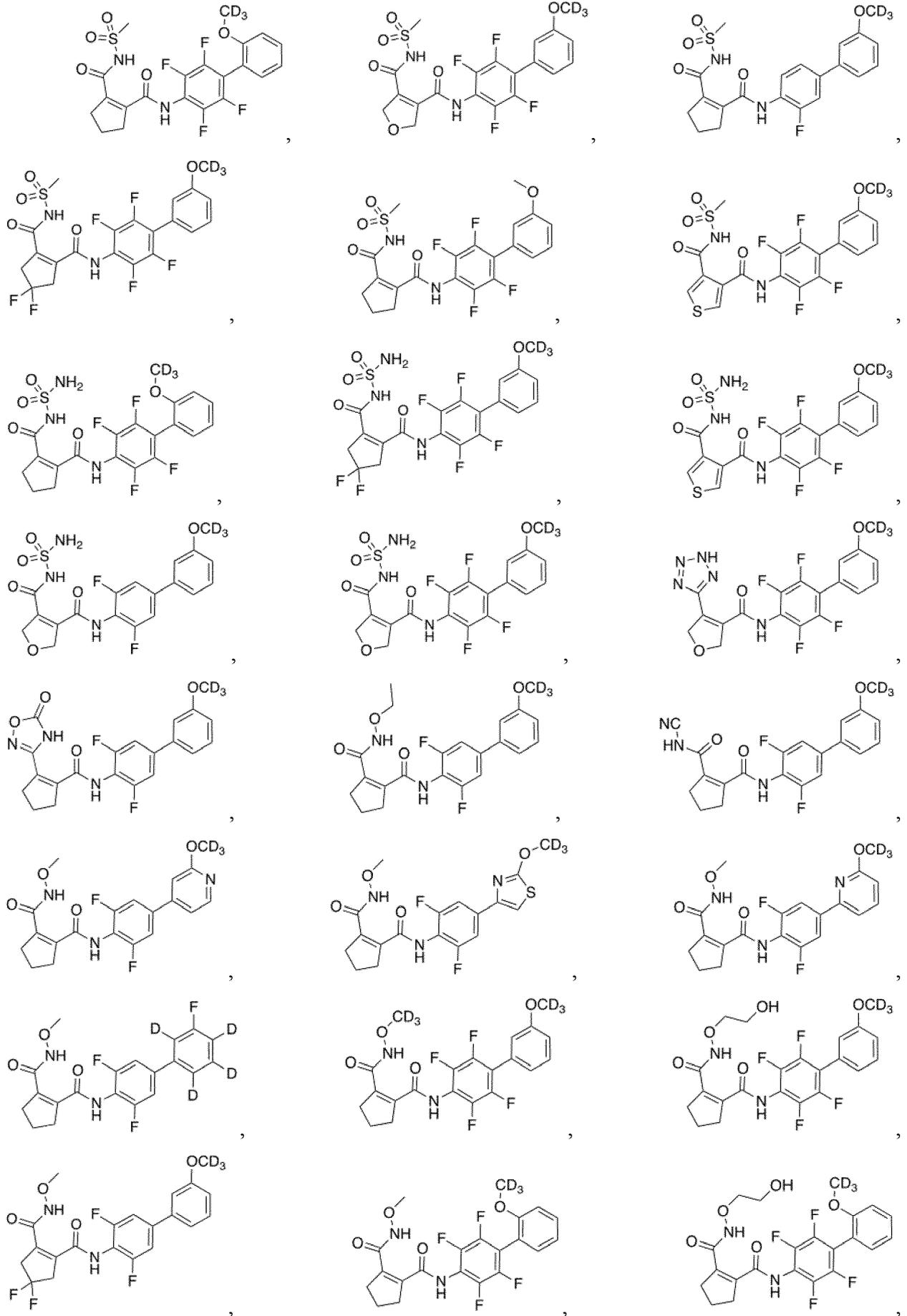
8. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-7, где

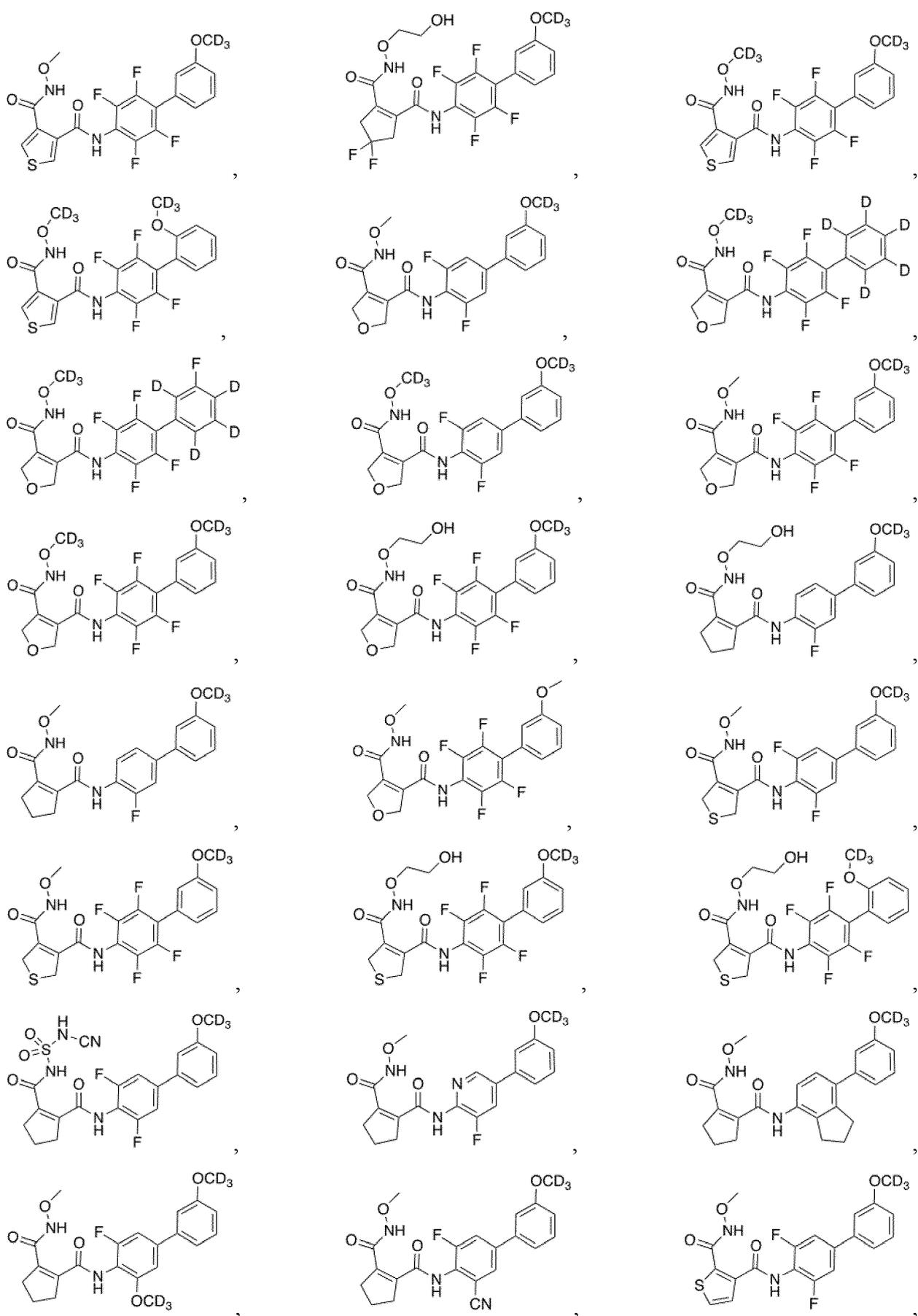


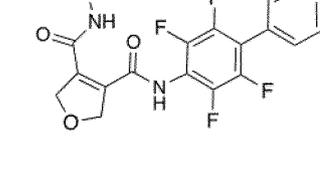
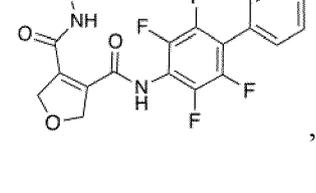
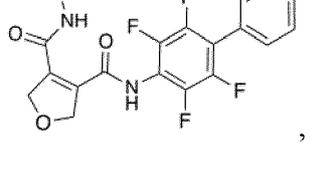
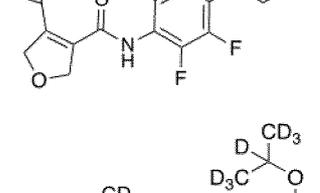
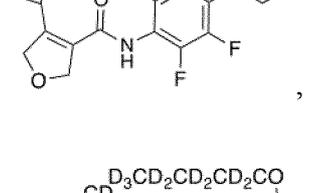
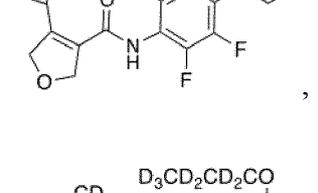
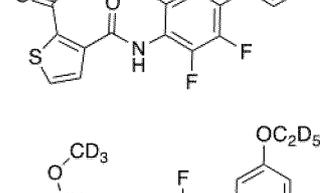
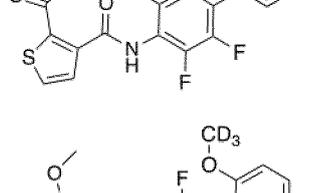
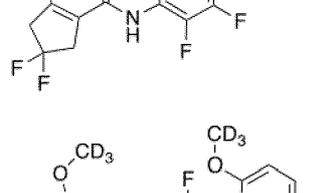
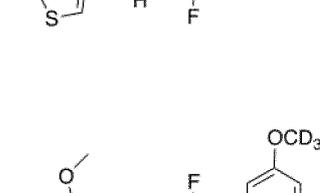
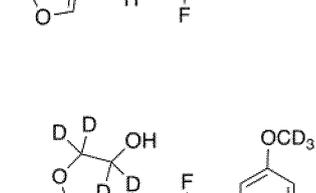
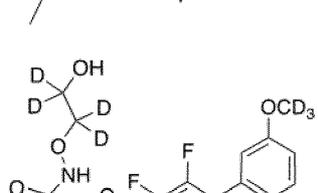
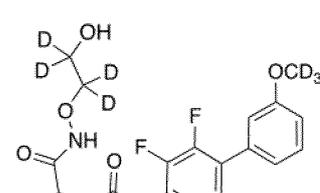
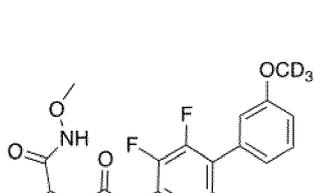
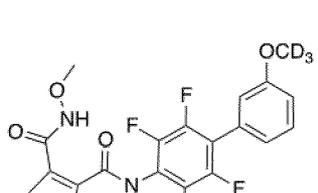
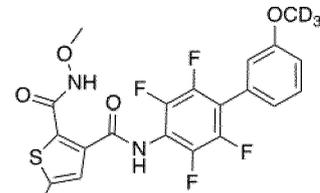
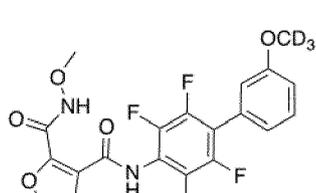
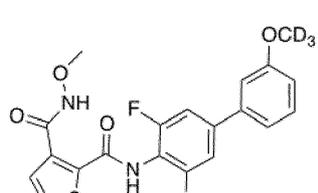
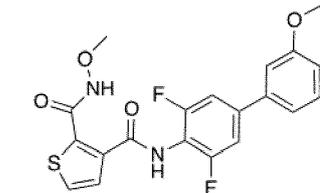
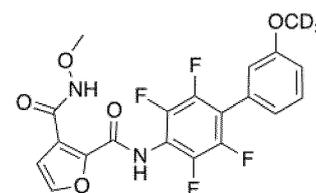
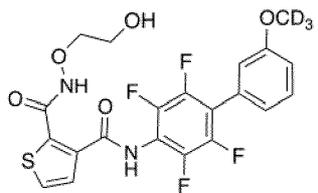
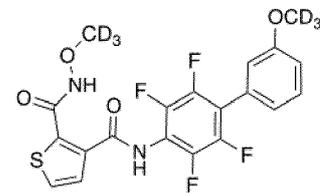
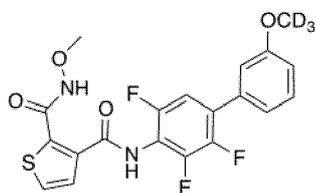
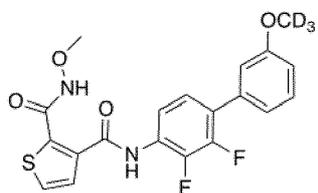
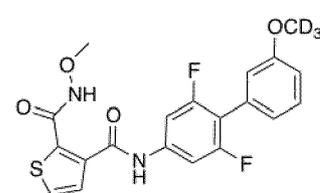
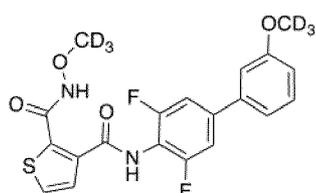
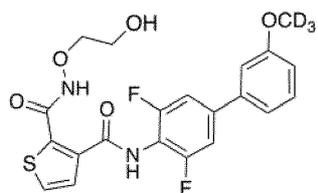
R² представляет собой H;

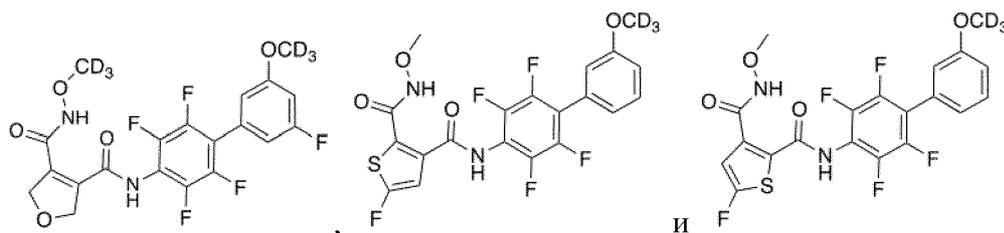


9. Соединение Формулы (I) по любому из пп. 1-8, которое выбрано из









или его сольват или фармацевтически приемлемая соль.

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

11. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, нарушений, терапевтических показаний или медицинских состояний, поддающихся лечению ингибиторами DHODH.

12. Соединение для применения по п.11, где заболевание, нарушение, терапевтическое показание или медицинское состояние выбрано из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические расстройства, аутоиммунные заболевания, заболевания, вызванные пролиферацией злокачественных клеток, воспалительные заболевания, заболевания, вызванные протозойными инвазиями у человека и животных, заболевания, вызванные вирусными инфекциями и *Pneumocystis carinii*, фиброз, увеит, ринит, астму, трансплантацию или артропатию.

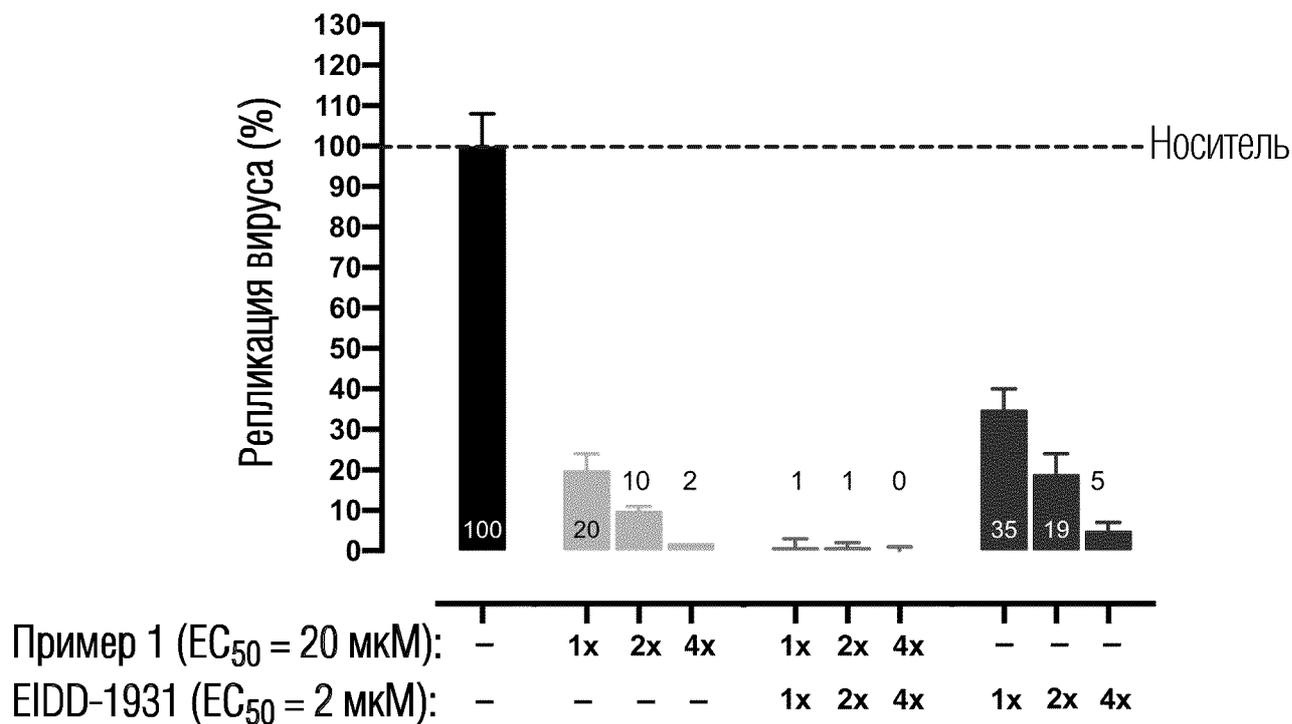
13. Соединение для применения по п.12, где заболевание, нарушение или терапевтическое показание выбрано из группы, включающей реакции «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, рак, COVID-19, грипп, язвенный колит, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит и псориаз.

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

15. Фармацевтическая композиция по п.14, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противовоспалительных агентов, противовирусных агентов, иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминных агентов, анальгетиков и их подходящих смесей.

1/1

ФИГ. 1



ФИГ. 2

