РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 309 946** (13) **C2**

(51) МПК

C07C 233/60	(2006.01)	*A61K 31/341*	(2006.01)
C07C 233/58	(2006.01)	*A61K 31/381*	(2006.01)
C07C 233/59	(2006.01)		
C07C 233/62	(2006.01)		
C07C 255/60	(2006.01)		
C07D 335/12	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		
C07D 333/60	(2006.01)		
C07D 307/30	(2006.01)		
A61K 31/167	(2006.01)		

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004103741/04, 09.07.2002**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.07.2002

(30) Конвенционный приоритет:
10.07.2001 (пп.1-13) EP PCT/EP01/07948

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2005**

(45) Опубликовано: **10.11.2007 Бюл. № 31**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **DE 3346814 A, 28.06.1984. DE JULIAN-ORTIZ, JESUS V. et al: "Virtual combinatorial syntheses and computationa screening of new potentional anti-herpes compounds", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1999, vol.42, no. 17, p.3308-3314. JP 50-121428 A, 23.09.1975. JP 55-157547 A, 12.08.1980. DE 2851379 A, 31.05.1979. EP 0097056 A, 28.12.1983. DE 2921002 A, 29.11.1979. RU 94041681 A1, 10.07.1996.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
10.02.2004

(86) Заявка PCT:
EP 02/07655 (09.07.2002)

(87) Публикация PCT:
WO 03/006425 (23.01.2003)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):
КРАМЕР Бернд (DE),
ЛЕБАН Йоханн (DE),
ГАРСИЯ Габриэль (DE),
САЕБ Вазль (DE)

(73) Патентообладатель(и):
4СК АГ (DE)

RU 2309946 C2

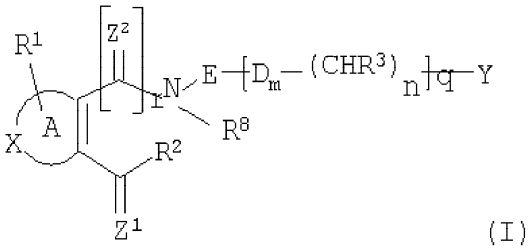
RU 2309946 C2

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ И ПРОТИВОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ АГЕНТОВ

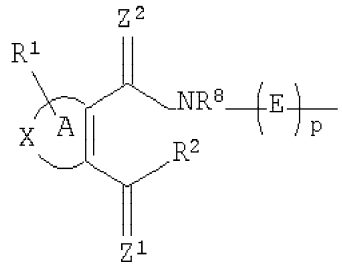
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению общей формулы (I) и его соли, где A является неароматической кольцевой системой, содержащей пять атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один атом углерода в кольце может быть замещен на группу X, где X выбран из группы, состоящей из S, O, или SO_2 и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1; D представляет собой O, S, SO_2, NR^4 или CH_2; Z^1 и Z^2 независимо друг от друга являются O; R^1, R^3,R^4 и R^6 независимо являются H; R^2 является OR^6; R^8 является водородом или алкилом; E является алкильной или циклоалкильной группой, бензильной группой,

моноциклической или полициклической кольцевой системой, которая может содержать одну группу X, представляющую собой SO_2, и которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, или моноциклической или полициклической кольцевой системой, замещенной 1-4 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, CF_3, метокси, метил или NO_2, Y является стирилом, моноциклической или полициклической незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более группу X, выбранную из S, O, SO_2, N, и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, или моноциклической или полициклической кольцевой системой, замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, алкокси, циано, метил, OCF_3, COMe, фенокси, SMe, CF_3 и SO_2CH_3 или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну группу X и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, или (структурная формула (a)); m имеет значение 0 или 1; n имеет значение 0 или 1; p имеет значение 0 или 1; r имеет значение 0 или 1; и q имеет значение от 0 до 1. Изобретение относится к соединению общей формулы (I), где A является неароматической кольцевой системой, содержащей пять атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1; Z^1 и Z^2 независимо друг от друга являются O; R^1, R^3 и R^6 независимо являются независимо H; R^2 является OR^6; R^8 является водородом или метилом; E является бензгидрильной группой, незамещенной кольцевой системой или моноциклической ароматической кольцевой системой, замещенной 1-4 заместителями, выбранными из группы, содержащей CF_3, алкокси, и т.д.; Y является водородом, галогеном, галогеналкилом или алкилом; m имеет значение 0; n имеет значение 0; r имеет значение 1; q имеет значение 0. Изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей активностью в отношении дигидрооорат дегидрогеназы (DHODH), содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемых солей, вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями. Соединения общей формулы (I) применяют в качестве лекарственного средства, ингибирующего дигидрооорат дегидрогеназу (DHODH) или для получения лекарственного препарата для использования в лечении заболевания или терапевтического проявления, в котором ингибирование дигидрооратдегидрогеназы является полезным. Технический результат - новые соединения в качестве противовоспалительных, иммуномодулирующих и противопролиферативных агентов. 7 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 ил.



(I)



(a)

RU 2309946 C2

RU 2309946 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 309 946** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07C 233/60	(2006.01)	*A61K 31/341*	(2006.01)
C07C 233/58	(2006.01)	*A61K 31/381*	(2006.01)
C07C 233/59	(2006.01)		
C07C 233/62	(2006.01)		
C07C 255/60	(2006.01)		
C07D 335/12	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		
C07D 333/60	(2006.01)		
C07D 307/30	(2006.01)		
A61K 31/167	(2006.01)		

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004103741/04, 09.07.2002**

(24) Effective date for property rights: **09.07.2002**

(30) Priority:
10.07.2001 (cl.1-13) EP PCT/EP01/07948

(43) Application published: **20.06.2005**

(45) Date of publication: **10.11.2007 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **10.02.2004**

(86) PCT application:
EP 02/07655 (09.07.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/006425 (23.01.2003)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu

(72) Inventor(s):
KRAMER Bernd (DE),
LEBAN Jokhann (DE),
GARSIJa Gabriehl' (DE),
SAEB Vaehl' (DE)

(73) Proprietor(s):
4SK AG (DE)

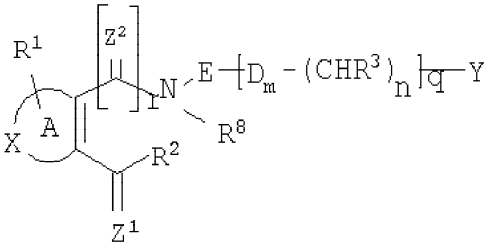
RU 2309946 C2

(54) NEW COMPOUNDS AS ANTI-INFLAMMATORY, IMMUNOMODULATING, AND ANTI-PROLIFERATIVE AGENTS

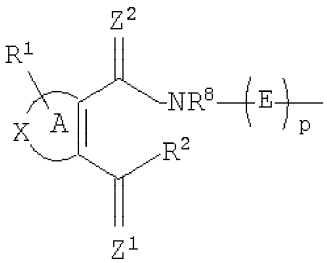
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of general formula I



and salt thereof, wherein F is non-aromatic ring system containing five carbon atoms and at least one double bond wherein one ring carbon atom is optionally substituted with X group, such as S, O, or SO_2, and one or more ring carbon atoms are optionally substituted with R^1; D represents S, O, SO_2, NR_4, or CH_2; Z^1 and Z^2 are independently O; Y is steryl, mono- or polycyclic non-substituted ring system, containing one or more X group such as S, O, SO_2, N; m, n, p, r and q = 0 or 1; meanings of the rest substituents are as defined in specification. Also invention relates to compounds of general formula I , wherein m, n,



and q = 0; r = 1. Disclosed is pharmaceutical composition having inhibitory activity in relates to dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) containing effective amount of said compound in free form or in form of pharmaceutically acceptable salts together with pharmaceutically acceptable diluents or carriers. Compounds of formula I are useful as drug inhibiting DHODH for

RU 2309946 C2

treatment of disease or therapeutic condition in which inhibition of DHODH is beneficial.

EFFECT: new compounds as anti-inflammatory, immunomodulating, and anti-proliferative agents.

13 cl, 1 tbl, 1 dwg, 76 ex

RU 2309946 C2

RU 2309946 C2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые могут быть использованы в качестве противовоспалительных, иммуномодулирующих и противовопролиферативных агентов. В частности, изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют дигидрооротат дегидрогеназу (DHODH), к способу их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, а также к их применению для лечения и профилактики заболеваний, в особенности, к их применению для лечения заболеваний, где требуется ингибирование дигидрооротат дегидрогеназы (DHODH).

Уровень техники

Ревматоидный артрит (RA) является заболеванием, которое, в основном, распространено среди людей преклонного возраста. Лечение заболевания обычными медикаментами, такими, как, например, нестероидными противовоспалительными препаратами, не является удовлетворительным. Принимая во внимание рост населения преклонного возраста, главным образом, в развитых западных странах или в Японии, настоятельно требуется разработка новых медицинских препаратов для лечения RA.

WO 99/38846 и EP 0 646 578 раскрывают соединения, которые, как сообщают, применимы для лечения RA.

Лекарственный препарат против ревматоидного артрита с новым механизмом действия, лефлуномид, недавно появился на рынке от компании Aventis под торговой маркой ARAVA [EP 780128, WO 97/34600]. Лефлуномид обладает иммуномодулирующим, а также противовоспалительным действием [EP 217206, DE 2524929]. Механизм его действия основан на ингибировании дигидрооротат дегидрогеназы (DHODH), фермента биосинтеза пиримидина.

В организме DHODH катализирует синтез пиримидинов, которые необходимы для роста клетки. Ингибирование DHODH прекращает рост (патологически) быстро разрастающихся клеток, в то время как клетки, чей рост имеет нормальную скорость, могут получать требуемые им пиримидиновые основания. Наиболее важные типы клеток для иммуноответа, лимфоциты, используют исключительно синтез пиримидинов для своего роста и особенно чувствительно реагируют на DHODH ингибирование. Вещества, которые ингибируют рост лимфоцитов, являются важными медицинскими препаратами

для лечения аутоиммунных болезней.

Ингибирующий DHODH лефлуномид (ARAVA) является первым лекарственным средством этого класса соединений (лефлуномидов), который используют для лечения ревматоидного артрита. WO 99/45926 является дополнительной ссылкой, которая раскрывает соединения, действующие как ингибиторы DHODH.

JP-A-50-121428 раскрывает моноамиды N-замещенной циклопентен-1,2-дикарбоновой кислоты в качестве гербицидов и их синтез. Например, моноамид N-(4-хлорфенил)-1-циклопентен-1,2-дикарбоновой кислоты получают при взаимодействии 1-ангидрида 1-циклопентен-1,2-дикарбоновой кислоты с 4-хлоранилином.

В J. Med. Chemistry, 1999, Vol. 42, pages 3308-3314, описан виртуальный комбинаторный синтез и компьютерный скрининг новых потенциальных антигерпесных соединений. В таблице 3 на странице 3313 представлены экспериментальные результаты, касающиеся значения IC_{50} и цитотоксичности для 2-(2,3-дифторфенилкарбамоил)-1-циклопентен-1-карбоновой кислоты, 2-(2,6-дифторфенилкарбамоил)-1-циклопентен-1-карбоновой кислоты и 2-(2,3,4-трифторфенилкарбамоил)-1-циклопентен-1-карбоновой кислоты.

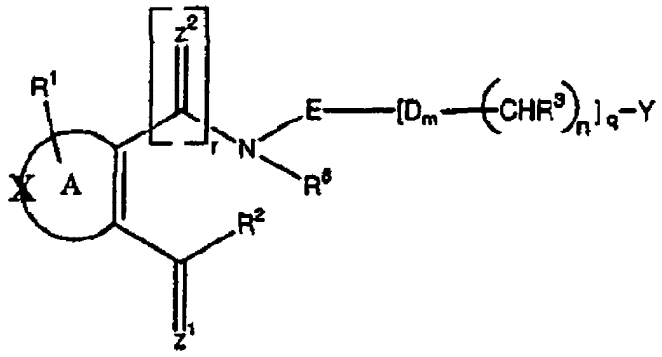
DE 3346814 и US 4661630 раскрывают амиды карбоновых кислот. Эти соединения применимы для лечения заболеваний, связанных с церебральной дисфункцией, а также имеют противоязвенную, противоастматическую, противовоспалительную и гипохолестериновую активность.

В EP 0097056, JP 55157547, DE 2851379 и DE 2921002 описаны производные тетрагидрофталамовой кислоты.

Объектом настоящего изобретения является обеспечение альтернативных эффективных агентов, которые могут быть использованы для лечения заболеваний, требующих ингибирования DHODH.

Соответственно, был найден новый класс соединений, обладающих способностью ингибировать DHODH, в частности, DHODH человека.

Настоящее изобретение, таким образом, относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

или их солям, где

A является неароматической кольцевой системой, содержащей пять атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены группой X, где X выбран из группы, состоящей из S, O, N, NR^4, SO или SO_2 и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1;

D представляет собой O, S, SO_2, NR^4 или CH_2;

Z^1 и Z^2 являются независимо друг от друга O, S или NR^5;

R^1 независимо является H, галогеном, галогеналкилом, галогеналкилокси или алкилом;

R^2 является H, OR^6 или NHR^7;

R^3 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом, арилалкилом, алкокси, O-арилом; O-циклоалкилом, галогеном, аминоалкилом, алкиламино, гидроксиламино, гидроксилалкилом, галогеналкилом, галогеналкилокси, гетероарилом, алкилтио, S-арилом или S-циклоалкилом;

R^4 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом или гетероарилом;

R^5 является H, OH, алкокси, O-арилом, алкилом или арилом;

R^6 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом, гетероарилом, арилалкилом, алкиларилом, алкоксиалкилом, ацилметилом, (ацилокси)алкилом, несимметричным (ацилокси)алкилдиэфиром или диалкилфосфатом;

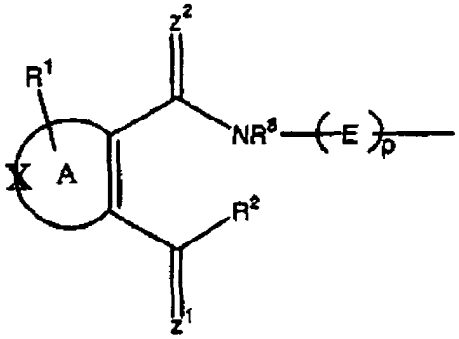
R^7 является H, алкилом, арилом, алкокси, O-арилом, циклоалкилом или O-циклоалкилом;

R^8 является водородом или алкилом;

E является алкильной или циклоалкильной группой, моноциклической или полициклической замещенной или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более групп X и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо;

Y является водородом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкилокси, алкилом,

циклоалкилом, моноциклической или полициклической замещенной или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более групп X и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо или



m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0 или 1;

r имеет значение 0 или 1 и

q имеет значение от 0 до 10

при условии, что когда кольцо A является незамещенным карбоциклом, содержащим пять атомов углерода и одну двойную связь между CZ^1 и CZ^2-заместителями, где $Z^1=Z^2=O$ и R^2 = OH, и r = 1, исключаются соединения:

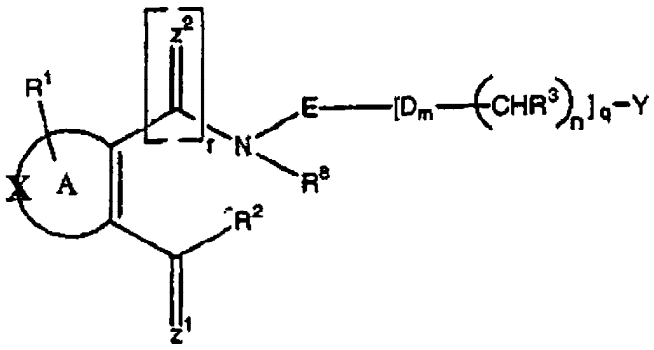
в которых q = 0; Y = водород; E = фенилен или нафтилен, фенилен, замещенный одним или двумя атомами хлора или 2-метилом, 4-метилом, 4-метокси, 4-этокси, 2, 6-диэтилом, 2-хлор-4-метилом, 4-бромом, 4-циано, 2,3-дифтором, 2,6-дифтором, 2,3,4-трифтором;

q = 0; Y = фенил; E = фенилен;

q = 1; m = 1; n = 1; R^3 = H; E = фенилен; Y = 4-хлорфенил; D = O, S;

q = 1; m = 1; n = 1; R^3 = H; E = фенилен; Y = 4-фенил; D = O.

Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы (Ia)



и их солям, где

A является неароматической кольцевой системой, содержащей 4, 6, 7 или 8 атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены группой X, где X выбран из группы, состоящей из S, O, N, NR^4, SO или SO_2, и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1;

D является O, S, SO_2, NR^4 или CH_2;

Z^1 и Z^2 являются независимо друг от друга O, S или NR^5;

R^1 независимо является H, галогеном, галогеналкилом, галогеналкилокси или алкилом;

R^2 является H или OR^6;

R^3 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом, алкокси, O-арилом; O-циклоалкилом, галогеном, аминоалкилом, алкиламино, гидроксиламино, гидроксилалкилом, галогеналкилокси, гетероарилом, алкилтио, S-арилом; S-циклоалкилом, арилалкилом или галогеналкилом;

R^4 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом или гетероарилом;

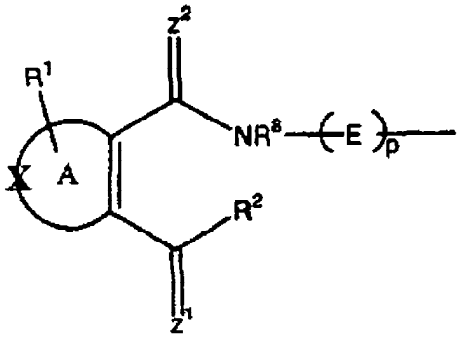
R^5 является H, OH, алкокси, O-арилом, алкилом или арилом;

R^6 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом, арилалкилом, гетероарилом, алкиларилом, алкоксиалкилом, ацилметилом, (ацилокси)алкилом, несимметричным (ацилокси)алкилдиэфиром или диалкилфосфатом;

R^8 является водородом или алкилом;

E является алкильной или циклоалкильной группой, моноциклической или полициклической замещенной или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более групп X и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо;

Y является моноциклической или полициклической замещенной или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более групп X и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо или



m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0 или 1;

r имеет значение 0 или 1; и

q имеет значение от 0 до 10.

Алкильная группа, если не определено иное, предпочтительно является линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно метильной, этильной, пропильной, изопропильной, бутильной, *трет*-бутильной, изобутильной, пентильной или гексильной группой; метильная, этильная, изопропильная или *трет*-бутильная группы являются более предпочтительными. Термин "алкил", если не отмечено иное, также предназначен, чтобы включить те производные алкила, которые описаны более детально ниже, как "ненасыщенный алкил". Ненасыщенная алкильная группа является одной из групп, имеющих одну или более двойных связей или тройных связей, предпочтительно, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентил, 2-(бутадиенил), 2, 4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Алкильная группа в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) могут быть необязательно замещены одним или более заместителями R' предпочтительно галогеном.

R' независимо является H, $-CO_2R'$, -CONHR'', -CR''O, $-SO_2NR''$, $-NR''$-CO-галогеналкилом, $-NO_2$, $-NR''$-SO_2-галогеналкилом, $-NR''$-SO_2-алкилом, $-SO_2$-алкилом, $-NR''$-CO-алкилом, -CN, алкилом, циклоалкилом, аминоалкилом, алкиламино, алкокси, -OH, -SH, алкилтио, гидроксиалкилом, гидроксиалкиламино, галогеном, галогеналкилом, галогеналкилокси, арилом, арилалкил или гетероарилом.

R'' независимо является водородом, галогеналкилом, гидроксиалкилом, алкилом, циклоалкилом, арилом, гетероарилом или аминоалкилом.

Циклоалкильная группа обозначает неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, где один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены группой X; X определен выше.

Алкоксигруппа обозначает O-алкильную группу, алкильная группа определена выше.

Группа алкилтио, обозначает S-алкильную группу, алкильная группа определена выше.

Гидроксиалкильная группа обозначает HO-алкильную группу, алкильная группа

определена выше.

Галогеналкильная группа обозначает алкильную группу, которая является замещенной 1-5, предпочтительно тремя атомами галогена; алкильная группа определена выше, предпочтительно CF_3.

Галогеналкилоксигруппа обозначает алкоксигруппу, которая является замещенной 1-5, предпочтительно тремя атомами галогена; алкоксигруппа определена выше, предпочтительно OCF_3.

Гидроксиалкиламиногруппа обозначает (HO-алкил)$_2$-N-группу или HO-алкил-NH-группу; алкильная группа определена выше.

Алкиламиногруппа обозначает HN-алкильную или N-диалкильную группу; алкильная группа определена выше.

Аминоалкильная группа обозначает H_2N-алкильную, моноалкиламиноалкильную или диалкиламиноалкильную группу; алкильная группа определена выше.

Галогеновой группой является хлор, бром, фтор или иод, предпочтительно фтор.

Арильная группа, предпочтительно, обозначает ароматическую группу, имеющую от 5 до 15 атомов углерода, в частности, фенильную группу. Арильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями R', где R' определен выше, предпочтительно галогеналкилокси.

Арилалкильная группа обозначает алкильную группу, которая является замещенной 1-3, предпочтительно одной арильной группой; алкильная и арильная группа определены выше.

Гетероарильная группа обозначает 5- или 6-членную гетероциклическую группу, которая содержит, по крайней мере, один гетероатом, такой как O, N, S. Эта гетероциклическая группа может быть сконденсирована с другим кольцом. Например, эта группа может быть выбрана из оксазол-2-ильной, оксазол-4-ильной, оксазол-5-ильной, тиазол-2-ильной, тиазол-4-ильной, тиазол-5-ильной, изотиазол-3-ильной, изотиазол-4-ильной, изотиазол-5-ильной, 1,2,4-оксадиазол-3-ильной, 1,2,4-оксадиазол-5-ильной, 1,2,4-тиадиазол-3-ильной, 1,2,4-тиадиазол-5-ильной, 1,2,5-оксадиазол-3-ильной, 1,2,5-оксадиазол-4-ильной, 1,2,5-тиадиазол-3-ильной, 1-имидазолильной, 2-имидазолильной, 1,2,5-тиадиазол-4-ильной, 4-имидазолильной, 1-пирролильной, 2-пирролильной, 3-пирролильной, 2-фуранильной, 3-фуранильной, 2-тиенильной, 3-тиенильной, 2-пиридильной, 3-пиридильной, 4-пиридильной, 2-пиримидинильной, 4-пиримидинильной, 5-пиримидинильной, 3-пиридазинильной, 4-пиридазинильной, 2-пиразинильной, 1-пиразолильной, 3-пиразолильной, 4-пиразолильной, индолильной, индолинильной, бензо-

[b]-фуранильной, бензо[b]тиофенильной, бензимидазолильной, бензотиазолильной, хиназолинильной, хиноксазолинильной или предпочтительно изоксазол-3-ильной, изоксазол-4-ильной, изоксазол-5-ильной, хинолинильной, тетрагидроксинолинильной, изоксинолинильной, тетрагидроизоксинолинильной группы. Эта гетероциклическая группа может необязательно быть замещена одним или более заместителями R', где R' определен выше.

Значение E включает, необязательно, один или более заместителей R' замещенной алкильной группы, где алкил имеет значения, как описано выше, или как циклоалкильная группа, необязательно, замещенная одним или более заместителями R', такими как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил или карбоциклическая ароматическая группа, такая как фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-нафтил, антраценил, в частности, 1-антраценил и 2-антраценил, и гетероциклической ароматической группой, такой как N-имидазолил, 2-имидазолил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-фуранил, 3-фуранил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 2-пиранил, 3-пиранил, 4-пиранил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 5-пиразолил, 2-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил. E включает также конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, такую как 9H-тиоксантан-10,10-диоксид, в которой карбоциклическое ароматическое кольцо или гетероарильное кольцо сконденсировано с одним или более другим гетероарильным кольцом.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), включая соединения, исключенные отказом от прав в пункте 1, или соединение формулы (Ia), в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемых солей и физиологически функциональных производных вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Термин "физиологически функциональное производное", как использовано в настоящем изобретении, относится к соединениям, которые сами не являются фармацевтически активными, но которые преобразуются в их фармацевтически активную форму in vivo, то есть в субъекте, которому соединение вводится. Примеры физиологически функциональных производных представляют собой пролекарства, такие как те, что описаны ниже в настоящей заявке.

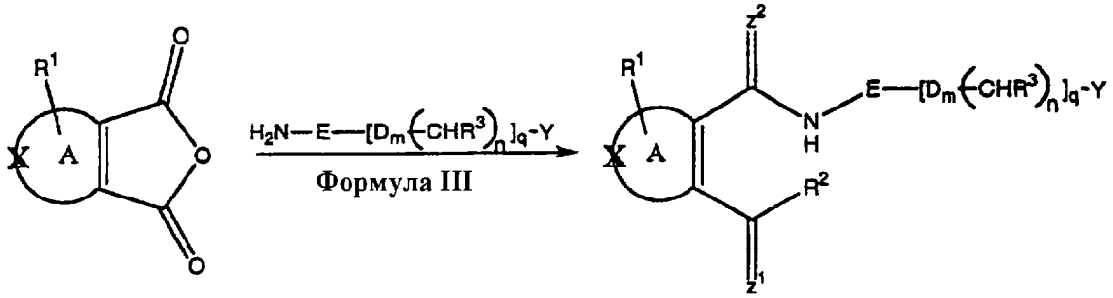
В другом аспекте настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения или профилактики состояния, которое лечится за счет ингибирования дигидрооротат дегидрогеназы (DHODH), включающий введение эффективного количества соединения

формулы (I) или формулы (Ia) и их физиологически приемлемых солей или физиологически функциональных производных.

Изобретение также направлено на использование соединений формулы (I) или формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей или физиологически функциональных производных на получение лекарственного препарата для профилактики и лечения заболеваний за счет ингибирования биосинтеза пиримидина.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы получения соединений по изобретению, таких как амиды формулы (I) или формулы (Ia).

Первый способ синтеза амидов формулы (I) или формулы (Ia) включает стадию взаимодействия ангидрида кислоты формулы (II) с амином формулы (III).

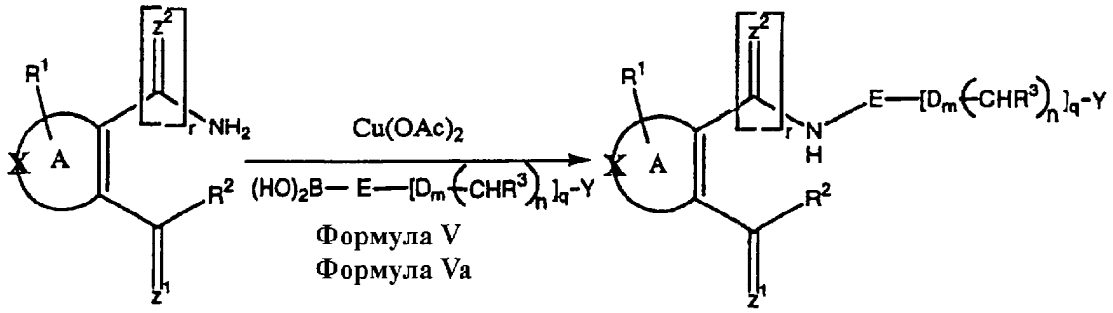


Формула II

Формула I

Формула Ia

Второй способ получения соединений формулы (I) или формулы (Ia) по изобретению включает стадию взаимодействия амина формулы (IV) с арилбороновой кислотой общей формулы (V) или формула (Va) $(HO)_2B$-E-$[D_m$-$(CHR^3)_n]_q$-Y [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936].



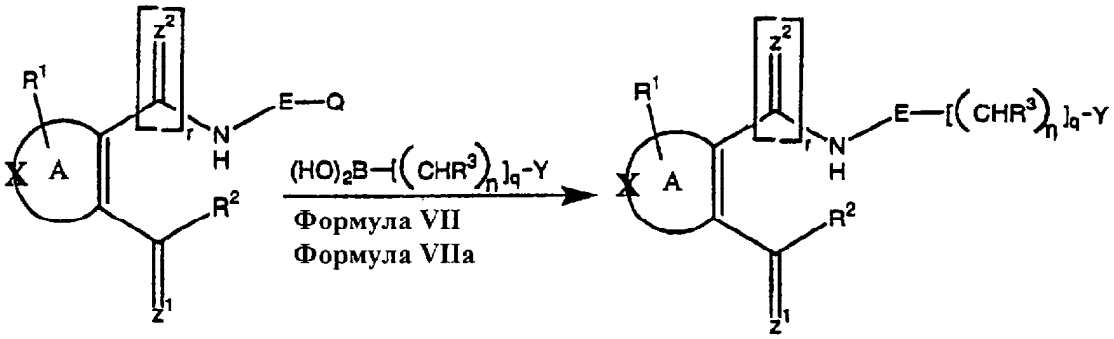
Формула IV

Формула I

Формула Ia

Третий способ получения соединений формулы (I) или формулы (Ia) по изобретению включает стадию взаимодействия галогенсодержащего производного формулы (VI) с арилбороновой кислотой общей формулы (VII) или формула (VIIa) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]. Q представляет собой

галогеновую группу, такую как хлор, бром, фтор или иод, предпочтительно бром.

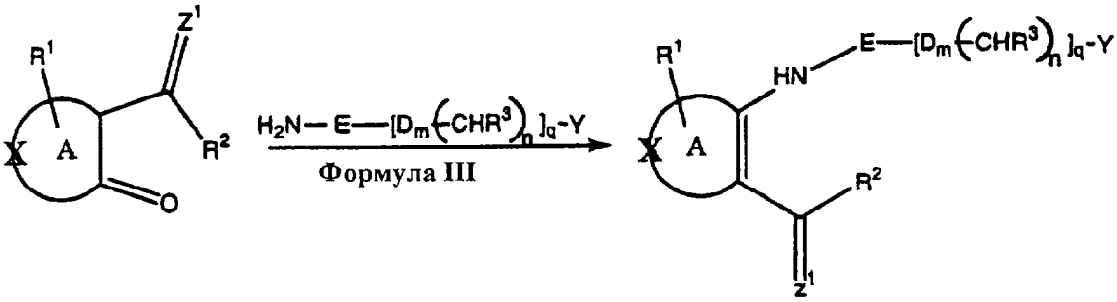


Формула VI

Формула I

Формула Ia

Четвертый способ получения соединений формулы (I) [r = 0] или формулы (Ia) [r = 0] по изобретению содержит стадию взаимодействия амина формулы (III) с соединением формулы (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955,1775-1777].



Формула VIII

Формула I

Формула Ia

В соединениях формулы (I) неароматическая кольцевая система A содержит 5 атомов углерода. В соединениях формулы (Ia) неароматическая кольцевая система A содержит 4, 6, 7 или 8, предпочтительно 6 атомов углерода. Кольцевая система A содержит, по крайней мере, одну двойную связь, которая расположена между CZ^1 и CZ^2-заместителями, как изображено в формуле (I) или в формуле (Ia). В предпочтительных воплощениях соединения настоящего изобретения содержат только указанную двойную связь. В случае двух или более двойных связей эти двойные связи не являются сопряженными. Один или более атомов углерода в кольцевой системе A может быть замещен группой X, где X выбран из группы, состоящей из S, O, N, NR^4, SO или SO_2. В одном из предпочтительных воплощений один атом углерода замещен группой X = S или X = O. В более предпочтительном воплощении ни один из атомов углерода не замещен группой X.

В других предпочтительных воплощениях в соединениях формулы (I) A представляет собой 1-циклопентен-1,2-диил, 2,5-дигидротиофен-3,4-диил, 2,5-дигидрофуран-3,4-диил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-3,4-диил, 2,5-дигидро-1-метилпиррол-3,4-диил, 2,5-дигидро-1-этилпиррол-3,4-диил, 2,5-дигидро-1-ацетилпиррол-3,4-диил, 2,5-дигидро-1-метилсульфонилпиррол-3,4-диил.

В других предпочтительных воплощениях в соединениях формулы (Ia) A представляет собой 1-циклобутен-1,2-диил, 1-циклогексен-1,2-диил, 1-циклогептен-1,2-диил или 1-циклооктен-1,2-диил.

В соединениях формулы (I) или формулы (Ia) D представляет собой O, S, SO_2, NR^4 или CH_2. D предпочтительно представляет собой S или более предпочтительно O, когда m = 1.

В других предпочтительных воплощениях в соединениях формулы (I) m и q имеют значение ноль и Y представляет собой водород, галоген, галогеналкил, галогеналкилокси, алкил, циклоалкил или E; предпочтительно имеют значение F, CF_3, OCF_3, необязательно с одним или более заместителями R' замещенный фенил или более предпочтительно необязательно с одним или более F, Cl, метокси, CF_3 или OCF_3 замещенный фенил.

В соединениях формулы (I) или формулы (Ia) R^1 независимо является H, галоген, галогеналкил, галогеналкилокси или алкил, предпочтительно R^1 является H.

В соединениях формулы (I) R^2 является H, OR^6 или NHR^7, предпочтительно OH или OR^6.

В соединениях формулы (Ia) R^2 является H или OR^6, предпочтительно OH или OR^6.

В предпочтительных воплощениях в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) R^6 является бензоилоксиметилом, изобутирилоксиметилом, 4-аминобутирилоксиметилом, бутирилоксиметилом, 1-(бутирилокси)этилом, 1-(бутирилокси)-2,2-диметилпропилом, 1-диэтилфосфонооксиэтилом, 2-(2-метоксиэтокси)-ацетилоксиметилом, п-аминобензоилметилом, никотинилоксиметилом, пивалилоксиметилом, глутарилоксиметилом, [2-(2-метоксиэтокси)этокси]-ацетилоксиметилом, 2-(морфолин-4-ил)-этилом, 1-диэтилфосфонооксиметилом.

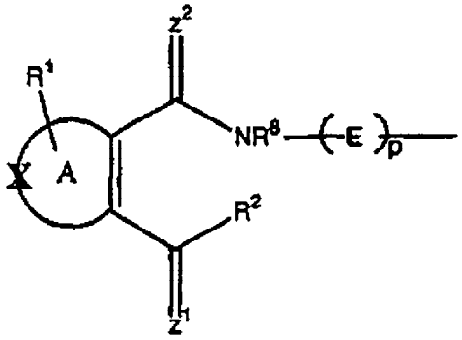
В соединениях формулы (I) или формулы (Ia) R^3 является H, алкилом, циклоалкилом, арилом, алкокси, O-арилом; O-циклоалкилом, галогеном, аминоалкиломалкиламино, гидроксиламино, галогеналкилом, гидроксилалкилом, галогеналкилокси, гетероарилом, алкилтио, S-арилом; S-циклоалкилом, арилалкилом, предпочтительно H;

R^4 в формуле (I) или в формуле (Ia) является H, алкилом, циклоалкилом, арилом или гетероарилом.

В формуле (I) или в формуле (Ia) R^8 является H или алкилом, предпочтительно, H или метилом.

В формуле (I) или в формуле (Ia) Z^1 и Z^2 являются независимо друг от друга O, S или NR^5, предпочтительно оба являются O.

В формуле (I) Y является водородом, галогеном, алкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным E, замещенным или незамещенным O-E, замещенным или незамещенным O-алкиларилом, замещенным или незамещенным O-арилалкилом; в случае указанного замещения замещение одного или более атомов водорода, алкильных-, циклоалкильных- или арильных групп галогенами является предпочтительным. Y может также быть



где A, X, R^1, R^2, R^8, Z^1, Z^2 и p имеют значения, как описано выше. Предпочтительно Y представляет собой E и более предпочтительно Y представляет собой необязательно замещенный фенил.

В формуле (Ia) Y представляет собой E, предпочтительно Y представляет собой необязательно замещенный фенил.

В формуле (I) или в формуле (Ia) E является алкильной или циклоалкильной группой, которая необязательно замещена одним или более заместителями R' или E является моноциклической или полициклической замещенной или незамещенной кольцевой системой, которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо и которая может также содержать одну или более группу X, выбранную из S, O, N, NR^4, SO или SO_2. В предпочтительных воплощениях E является моноциклической ароматической кольцевой или ароматической бициклической или трициклической кольцевой системой или циклоалкилом. В случае замещений атомов углерода в кольцевой системе, предпочтительно, один, два или три атома углерода замещаются на группу X как описано выше.

В формуле (I) или в формуле (Ia) E предпочтительно представляет собой

необязательно одним или более заместителями R' замещенный фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил и 2- антрацил.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) E представляет собой необязательно одним или более заместителями R' замещенный фенил или необязательно одним или более заместителями R' замещенный циклоалкил.

В формуле (I) или в формуле (Ia) предпочтительными заместителями R' являются нитро, галоген, алкокси, галогеналкил, галогеналкилокси, гетероарил, алкил или арил, более предпочтительно R' представляет собой Br, F, Cl, CF_3, OCF_3 или метокси.

В формуле (I) или в формуле (Ia) предпочтительными гетероарильными группами являются имидазолил, тиенил, фуранил, пиридил, пиримидил, пиранил, пиразолил, пиразинил, тиазолил или оксазолил.

В частности, в предпочтительных воплощениях по изобретению в соединениях формулы (I), q = 0, r = 1 и A представляет собой карбоциклическую неароматическую кольцевую систему, Y представляет собой H или F, или E представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3.

В другом особенно предпочтительном воплощении по изобретению в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia) q = 0 и r = 1 или A представляет собой карбоциклическую неароматическую кольцевую систему и E и Y являются замещенными или незамещенными фениленом и фенилом, соответственно.

В другом особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia), D = O (т. е. m = l), R^3 представляет собой H (при n = l), q = l или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A представляет собой карбоциклическую неароматическую кольцевую систему.

В другом особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia) D = O (т. е. m = l), n = 0, q = l или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A представляет собой карбоциклическую неароматическую кольцевую систему.

В другом особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia), D = S (т. е. m = l), n = 0, q = l или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет

собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A представляет собой карбоциклическую неароматическую кольцевую систему.

В особенно предпочтительных воплощениях по изобретению в соединениях формулы (I) q = 0 и r = 1 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на O или Y, представляет собой H или F и E представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3.

В другом особенно предпочтительном воплощении по изобретению в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia) q = 0, r = 1 и A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на O или E и Y представляет собой замещенный или незамещенный фенилен и фенил, соответственно.

В другом особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia) D = O (т. е. m = 1), R^3 представляет собой H (при n = 1), q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на O.

В еще особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или в формуле (Ia) D = O (т. е. m = 1), n = 0, q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на O.

В еще особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) D = S (т. е. m = 1), n = 0, q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который также незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на O.

В частности, в предпочтительных воплощениях по изобретению в соединениях формулы (I) q = 0 и r = 1 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на S или Y представляет собой H или F и E представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3.

В другом особенно предпочтительном воплощении по изобретению в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) q = 0 и r = 1 и A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на S или E и Y является замещенным или незамещенным фениленом и фенилом, соответственно.

В еще особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) D = O (т. е. m = 1), R^3 представляет собой H (при n = 1), q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Gl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на S.

В еще особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) D = O (т. е. m = 1), n = 0, q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на S.

В еще особенно предпочтительном воплощении в соединениях формулы (I) или формулы (Ia) D = S (т. е. m = 1), n = 0, q = 1 или 2 и r = 1, E представляет собой фенилен, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 и Y представляет собой фенил, который незамещен или замещен Cl, F и/или CF_3 или OCF_3 или A является неароматической кольцевой системой, где один атом углерода замещен на S.

В формуле (I) q имеет значения от 0 до 10, предпочтительно q имеет значения 0, 1 или 2. Если q имеет значение 1 и n имеет значение 0 или 1, D предпочтительно представляет собой O (т. е. m = 1) и r = 1.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются следующие соединения:

2-(бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-трифторметил-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты, 2-(бензгидрилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензилоксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-нитрофенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(10,10-диоксо-9,10-дигидро-10λ^6-тиоксатен-2-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-трифторметоксибензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-трифторметоксибензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-метил-4-(4-трифторметилбензилкарбамоил)-пентановой кислоты; 4-(3-фторбензилкарбамоил)-2-метилпентановой кислоты; 2-метил-4-[4-(4-нитро-бензолсульфонил)-фенилкарбамоил]-пентановой кислоты; 2-[N'-(бифенил-4-карбонил)-гидразинкарбонил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(4-метоксифениламино)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-феноксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 3-(бифенил-4-илкарбамоил)-акриловой кислоты; 2-фенилкарбамоилциклопент-1-

енкарбоновой кислоты; 2-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(метилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 4-гидрокси-6-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-пиридин-2-карбоновой кислоты; 2-(2-этоксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-нитро-3-трифторметил-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-метоксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 6-нитро-N-(4-трифторметилпентил)-фталамовой кислоты; 2-(3,5-бис-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 3-[(2-карбоксициклопент-1-енкарбонил)-амино]-5-нитро-бензойной кислоты; 2-(3-метансульфонилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-трифторметилбензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-5-трифторметилбензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-трифторметилбензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-трифторметилбензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-бистрифторметилбензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-терефталевой кислоты; 4-[(2-карбоксициклопент-1-енкарбонил)-амино]-фталевой кислоты; 2-(4-ацетиламинофенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-ацетилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-метокси-2-нитрофенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-амино-5-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопентенкарбоновой кислоты; 2-(2,3,4-трифторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,4,5-тетрафторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-пентафторфенилкарбамоилциклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,4-дифторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,4,6-тетрафторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,5,6-тетрафторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-нитро-4-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,4-бистрифторметил-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-нитро-2-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,4,6-трифторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,6-дифторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3-дифторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-циклопропанкарбоновой кислоты; 3-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-пиразин-2-карбоновой кислоты; 3-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-5,6-дигидро-[1,4]дитиин-2-

карбоновой кислоты; 3-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты; 3-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-изоникотиновой кислоты; 2-(4-трифторметилфенилкарбамоил)-циклобутанкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,6-дихлорбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-феноксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(пиримидин-2-илсульфамоил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(5-метилизоксазол-3-илсульфамоил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-бензилоксифенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензолсульфонилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,4-дихлорфенокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,6-дихлорбензилокси)-фенил]-5,6-дигидро-4Н-циклопента[с]пиррол-1,3-дион; 2-[4-(4-фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-гептилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-стиролфенилкарбамоил)-циклопент-1- енкарбоновой кислоты; 2-(4-м-толилсульфанилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,5,6,2',3',4',5',6'-нонафторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензилокси-3,5-дибром-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-фениламино-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(бифенил-4-илкарбамоил)-циклогексанкарбоновой кислоты; 6-(бифенил-4-илкарбамоил)-циклогекс-3-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-хлорбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-хлорбифенил-3-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2',4'-дифтор-бифенил-4-ил-карбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(3,5-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(3,5-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-ацетил-бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(2,6-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-этокси-бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-этоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3',4'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2',4'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-феноксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-

трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(2,3-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,3-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,6-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метилсульфанилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(5-хлортиофен-2-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-тиофен-2-ил-фенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензофуран-2-илфенилкарбамоил)-циклопент-1- енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензо[b]тиофен-2-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-тиофен-3-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-4'-метилсульфанил-бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-фтор-4-тиофен-3-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(5-хлортиофен-2-ил)-2-фторфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензофуран-2-ил-2-фторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бензо[b]тиофен-2-ил-2-фторфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,4-дифторбензилсульфамоил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-этокси-3-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-этокси-3-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-3',4'-диметокси-бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-2',4'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-4'-феноксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-ацетил-3-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-3'-трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты;2-(3-фтор-4-трифторметокси-бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; метиловый эфир 4-[(2-карбокси-циклопент-1-енкарбонил)-амино]-4'-феноксибифенил-3-карбоновой кислоты; 4-(бифенил-4-илкарбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновой кислоты; 2-(3'-циано-3-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-4'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-4'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-3'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-4'-феноксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-4'-феноксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2-хлор-6-

фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-трифторметилфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метокси-3-трифторметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-3'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-4'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-4'-метансульфонилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-4'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-4'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-циано-3-фторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3-хлор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-циано-3-трифторметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метансульфонил-3-трифторметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-фенокси-3-трифторметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-цианобифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метокси-2-метилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-метил-4'-феноксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-циано-2-метилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(2,5-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(3,4-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,5-дифтор-бензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(3,4-дифторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3,5-дибром-4-(2-хлор-6-фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-3'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,3'-дифторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-пиридин-3-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-4'-метансульфонилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метансульфонилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метилфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-циано-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-4-пиридин-3-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты;

2-(2-фтор-4-пиридин-3-илфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-4'-метансульфонилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1- енкарбоновой кислоты; 2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-метансульфонил-2-метилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; метиловый эфир 4-[(2-карбоксициклопент-1-енкарбонил)-амино]-бифенил-3-карбоновой кислоты; 4-(4-бензилокси-3,5-дибром-фенилкарбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновой кислоты; 4-(2'-хлорбифенил-4-илкарбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновой кислоты; 2-[(бифенил-2-илметил)-карбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-феноксибензилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[(бифенил-4-илметил)-карбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4'-(2-карбоксициклопент-1-енкарбониламино)-3,3'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил]циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 4-(3,5-дифтор-3'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоновой кислоты; 4-[3,5-дибром-4-(2-хлор-6-фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-2,5-дигидротиофен-3-карбоновой кислоты; монобифенил-4-иловый эфир; циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновой кислоты; 2-(4-бензилокси-3-хлорфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3-хлор-4-(2-хлор-6-фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[3-хлор-4-(2-фторбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-фенилциклопропилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-фенилбутилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 12-[3-хлор-4-(2-трифторметилбензилокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(бифенил-4-илметилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4'-фтор-3,3-диметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5,4'-трифтор-3'-метилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-дифтор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоилциклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(4-бром-2-метилфенилкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,2'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-хлор-3-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-метокси-3'-трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-фтор-3-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,2',4'-триметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-этокси-3-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,3'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-фтор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3-хлор-2'-

метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2-хлор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-метокси-3-трифторметилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2,3,5,6-тетрафтор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-метокси-3-метилбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-дихлор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-(2-метокси-фенокси)-5-трифторметилфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-(4-хлор-3,5-диметилфенокси)-5-трифторметилфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-(4-метоксифенокси)-5-трифторметилфенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[2-(2,4-дихлорфенокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(2,4-дифторфенокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-[4-(4-хлорфенокси)-фенилкарбамоил]-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-этокси-3,5-дифторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3'-этокси-3,5-дифторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-дифтор-3'-трифторметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5,2'-трифторбифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-дифтор-2',4'-диметоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(2'-метокси-3-нитробифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты; 2-(3,5-дифтор-2'-метоксибифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислоты.

Соединения формулы (I) или формулы (Ia), которые используют в соответствии с изобретением, могут образовывать соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями. Примерами таких солей являются, например, соли щелочных металлов, в частности, соли натрия и калия или соли аммония.

Соединения формулы (I) или формулы (Ia) могут быть получены различными способами, включая способ, описанный в JP-A-50-121428. В предпочтительных воплощениях способов по изобретению используют две следующих методики синтеза.

Способ 1: на первой стадии циклоалкен-1,2-дикарбоновые кислоты могут быть получены из соответствующих α,α'-дибромалкандикарбоновых кислот, как описано у R.N. Mc Donald and R.R. Reitz, J. Org. Chem. 37, (1972) 2418-2422. Циклопентен-1,2-дикарбоновые кислоты могут также быть получены в большом количестве из пимелиновой кислоты [D.C. Owsley und J.J. Bloomfield, Org. Prep. Proc. Int. 3, (1971) 61-70;R. Willstatter, J. Chem. Soc. (1926), 655-663].

Дикарбоновые кислоты, замещенные в или на кольцевой системе могут быть

синтезированы, как правило, через цианогидриновый синтез [Shwu-Jiuan Lee et.al., Bull. Inst. Chem. Academia Sinica Number 40, (1993), 1-10 or B. R. Baker at al., J. Org. Chem. 13,1948,123-133; и B. R. Baker at al., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332; L. A. Paquette et. al., J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134].

Дикарбоновые кислоты могут затем быть превращены в соответствующие ангидриды кислот с помощью реакции с ангидридом уксусной кислоты [P. Singh and S.M. Weinreb, tetrahedron 32, (1976), 2379-2380].

Другие способы получения различных ангидридов кислот формулы (II) описаны у V. A. Montero at al., J. Org. Chem. 54, (1989), 3664-3667; P. ten Haken, J. Geterocycl. Chem. 7, (1970), 1211-1213; K. Alder, H. Holzrichter, J. Lieb. Annalen d. Chem. 524, (1936), 145-180; K. Alder, E. Windemuth, J. Lieb. Annalen d. Chem. 543, (1940), 56-78; and W. Flaig, J. Lieb. Annalen d. Chem. 568, (1950), 1-33.

Полученные ангидриды могут затем реагировать с соответствующими аминами с образованием нужных амидов формулы (I) или формулы (Ia). Эта реакция может быть выполнена либо по методике, описанной у J.V. de Julian Ortiz et al., J. Med. Chem. 42, (1999), 3308 (показано в части A в примере 1), или с использованием 4-диметиламинопиридина (показано в части B в примере 1).

Способ 2: амиды формулы (I) или формулы (Ia) могут также быть синтезированы с помощью реакции взаимодействия амина формулы (IV) с арилбороновой кислотой общей формулы (V) [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936].

Биариланилин может быть синтезирован, как правило, через палладиевые сочетания [G. W. Kabalka et al., Chem.Commun., (2001), 775; A. Demeter, Tetrahedron Lett. 38; (1997), 5219-5222; V. Snieckus, Chem.Commun. 22, (1999), 2259 - 2260].

Способ 3: амиды формулы (I) или формулы (Ia) могут также быть синтезированы с помощью реакции галогенового производного формулы (VI) с арилбороновой кислотой общей формулы (VII) или формула (VIIa) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894].

Способ 4: соединения формулы (I) [r = 0] или формулы (Ia) [r = 0] могут быть получены по реакции амина формулы (III) с соединением формулы (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955, 1775-1777].

Соединения настоящего изобретения могут использоваться при различных заболеваниях человека и животного, предпочтительно заболеваниях человека, при которых полезно ингибирование метаболизма пиримидина. Такими заболеваниями являются:

- фиброз, ювеит, ринит, астма или атропатия, в частности, артроз;

- все формы ревматизма;

- острые иммунологические проявления и заболевания, такие как сепсис, септический шок, эндотоксический шок, грам-отрицательный сепсис, синдром токсического шока, острый респираторный стрессовый синдром, инсульт, травма при реперфузии, травма ЦНС, серьезные формы аллергии, реакции трансплантат против хозяина и хозяин против трансплантата, болезнь Альцгеймера или пирез, рестеноз, хроническая легочная воспалительная болезнь, силикоз, легочный саркоз, болезнь резорбции кости. Эти иммунологические проявления также включают необходимую модуляцию и подавление иммунной системы;

- все типы аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит, подагрический артрит, рассеянный склероз, инсулин-зависимый сахарный диабет и инсулин-независимый сахарный диабет и системная красная волчанка, язвенный колит, болезнь Крона, синдром воспаленного кишечника, а также другие хронические воспаления, хроническая диарея;

- дерматологические заболевания, такие как псориаз;

- прогрессирующая атрофия сетчатки;

- все виды инфекций, включая оппортунистические инфекции.

Соединения по изобретению и получаемые с их помощью лекарственные средства вообще полезны для лечения заболеваний клеточной пролиферации, для лечения или профилактики иммунологических заболеваний и состояний (как, например, воспалительные заболевания, нейроиммунологические заболевания, аутоиммунные заболевания или другие).

Соединения настоящего изобретения также полезны для получения иммуномодулирующих и противовоспалительных лекарственных средств или, более широко, для лечения заболеваний, в которых полезно ингибирование биосинтеза пиримидина.

Соединения настоящего изобретения также полезны для лечения заболеваний, которые вызваны злокачественной клеточной пролифераций, такой как все формы рака крови и тканей. Поэтому соединения по изобретению и получаемые с их помощью лекарственные средства вообще полезны для регулирования клеточной активации, клеточной пролиферации, выживания клеток, деления клеток, клеточного цикла, созревания клеток и гибели клеток или для того, чтобы вызывать системные изменения в метаболизме, такие как изменения метаболизма сахаров, липидов или белков. Они могут

также использоваться для поддержания выработки клеток, включая рост клеток крови и генерирование (кроветворный эффект) после истощения или разрушения клеток, что вызывается, например, токсическими агентами, радиацией, иммунотерапией, дефектами роста, недоеданием, малабсорбцией, иммунным дисрегулированием, анемией и т.п. или для обеспечения терапевтического контроля генерирования и разрушения тканей, и терапевтического изменения поддержания клеток и тканей и гомеостаза клеток крови.

Эти заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, рак крови (например, лейкемия, лимфома, миелома) или твердые опухоли (например, рак груди, простаты, печени, мочевого пузыря, легкого, пищевода, желудка, кишечника, мочеполовой системы, желудочнокишечный, кожи, панкреатический, мозга, матки, прямой кишки, головы и шеи, яичников, меланома, астроцитома, мелкоклеточный рак легкого, глиома, базалиома и плоскоклеточный рак, саркома, такая как саркома Капоши и остеосаркома), лечение заболеваний, в которых участвуют Т-клетки, такие как апластическая анемия и синдром ДиДжорджа, болезнь Грависа.

Лефлуномид, как было обнаружено ранее, ингибирует репликацию HCMV в клеточной культуре. Глазной герпес является самой распространенной причиной инфекционной слепоты в развитом мире. Только в США встречается приблизительно 50000 заболеваний в год, из которых 90% являются повторением первого заражения. Повторения лечат антивирусными средствами и кортикостероидами. Цитомегаловирус, другой вирус герпеса, является распространенной причиной повреждения сетчатки глаза и слепоты у пациентов. Соединения настоящего изобретения могут использоваться отдельно или в комбинации с другими антивирусными соединениями, такими как ганцикловир и фоскарнет для лечения таких заболеваний.

Соединения настоящего изобретения в дальнейшем могут использоваться при заболеваниях, вызываемых у человека и животных протозойной инвазией. Такими животными и человеческими патогенными простейшими одноклеточными организмами являются, предпочтительно, внутриклеточные активные паразиты phylum Apicomplexa или Sarcomastigophora, особенно Trypanosoma, Plasmodia, Leishmania, Babesia и Theileria, Cryptosporidia, Sacrocystida, Amoebia, Coccidia и Trichomonadia. Эти активные вещества или соответствующие лекарственные средства особенно подходят для лечения тропической малярии, вызванной *Plasmodium falciparum,* трехдневной лихорадки, вызванной *Plasmodium vivax* или *Plasmodium ovale* и для лечения четырехдневной малярии, вызванной *Plasmodium malariae.* Они также подходят для лечения токсоплазмоза,

вызванного *Toxoplasma gondii,* коккодиоза, вызванного, например, *Isospora belli,*

кишечного саркоспоридиоза, вызванного *Sarcocystis suihominis,* дизентерии, вызванной *Entamoeba histolytica,* криптоспоридиоза, вызванного *Cryptosporidium parvum,* болезни Чагаса, вызванной *Trypanosoma cruzi,* сонной болезни, вызванной *Trypanosoma brucei rhodesiense* или *gambiense,* кожной и внутренней, а также других форм лейшманиоза. Они также подходят для лечения животных, инфицированных патогенными простейшими одноклеточными организмами, такими как *Theileria parva,* вызывающими тейлериоз крупного рогатого скота; *Trypanosoma congolense congolense* или *Trypanosoma vivax vivax, Trypanosoma brucei brucei,* вызвающими болезнь Нагана у крупного рогатого скота в Африке; *Trypanosoma brucei evansi,* вызывающими трипаносомоз; *Babesia bigemina,* вызывающими техасскую лихорадку у крупного рогатого скота и буйволов; *Babesia bovis,* вызывающими бабезиоз крупного рогатого скота, а также бабезиоз собак, кошек и овец; *Sarcocystis ovicanis* и *ovifelis,* вызывающими саркоцистоз у овец, крупного рогатого скота и свиней; *Cryptosporidia,* вызывающими криптоспоридоз у крупного рогатого скота и птицы; Eimeria и Isospora, вызывающими кокцидиоз у кроликов, крупного рогатого скота, овец, коз, свиней и птицы, в особенности у кур и индюков. Применение соединений настоящего изобретения предпочтительно в особенности для лечения кокцидиозной или малярийной инфекций или для получения лекарственного средства или кормового продукта в целях лечения этих заболеваний. Это лечение может быть профилактикой или текущим лечением. При лечении малярии соединения настоящего изобретения могут быть объединены с другими антималярийными агентами.

Соединения настоящего изобретения могут также использоваться против/для лечения вирусных инфекций или других инфекций, вызванных, например, *Pnevmocystis carinii.*

Соединения формулы (I) или формулы (Ia) и их фармакологически приемлемые соли могут вводиться животным, предпочтительно млекопитающим, и в особенности людям, собакам и цыплятам в качестве терапевтического средства отдельно, в смеси друг с другом или в форме фармацевтических составов, которые позволяют осуществить энтеральное или парентеральное применение и которые в качестве активного ингредиента содержат эффективную дозу, по крайней мере, одного соединения формулы (I) или формулы (Ia) или его соли, в дополнение к общепринятым фармацевтически безвредным эксципиентам и добавкам. Соединения формулы (I) или формулы (Ia) могут также вводиться в форме их солей, которые получают в реакции соответствующих соединений с физиологически приемлемыми кислотами и основаниями.

Терапевтические средства могут вводиться орально, например, в форме пилюль, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, покрытых сахаром таблеток, твердых и мягких

желатиновых капсул, растворов, сиропов, эмульсий или суспензий или в аэрозольных смесях. Введение, однако, может также осуществляться ректально, например, в форме свечей, или парентерально, например, в форме инъекций или вливаний или через кожу, например, в форме мазей, кремов или настоек.

В дополнение к активным соединениям формулы (I) или формулы (Ia) фармацевтическая композиция может содержать также общепринятые, обычно инертные материалы носителей или эксципиенты. Таким образом, фармацевтические составы могут также содержать добавки, такие как, например, наполнители, увеличители объема, разрыхлители, связующие вещества, глиданты, увлажняющие агенты, стабилизаторы, эмульсификаторы, консерванты, подслащивающие агенты, красители, отдушки или ароматизаторы, буферные вещества и, кроме того, растворители или солюбилизаторы или агенты для достижения эффекта накапливания, а также соли для изменения осмотического давления, покрывающие агенты или антиокислители. Они могут также содержать два или более соединений формулы (I) или формулы (Ia) или их фармакологически приемлемых солей, а также другие терапевтически активные вещества.

Таким образом, соединения настоящего изобретения могут использоваться в форме одного вещества отдельно или в комбинации с другими активными соединениями, например, с лекарственными средствами, уже известными для лечения вышеупомянутых заболеваний, посредством чего в последнем случае отмечается благоприятный дополнительный усиливающий эффект. Подходящие количества, водимые людям, составляют от 5 до 500 мг.

Для получения фармацевтических составов могут использоваться фармацевтически инертные неорганические или органические эксципиенты. Для получения пилюлей, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, и твердых желатиновых капсул могут использоваться, например, лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. Эксципиентами для мягких желатиновых капсул и свечей являются, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиспирты, природные или затвердевшие масла и т.д. Подходящими эксципиентами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза, полиспирты и т.д. Подходящими эксципиентами для получения растворов для инъекций являются, например, вода, спирты, глицерин, полиспирты или растительные масла.

Доза может меняться в широких пределах и должна подходить для индивидуальных условий в каждом конкретном случае. Для вышеупомянутых применений соответствующая дозировка будет меняться в зависимости от способа

введения, конкретных условий лечения и желаемого эффекта. Как правило, однако, удовлетворительные результаты достигаются при дозировке приблизительно 1-100 мг/кг веса тела животного, предпочтительно 1-50 мг/кг. Подходящими дозировками для крупных млекопитающих, например, людей, являются дозировки приблизительно от 10 мг до 3 г/сутки, удобно вводимых однократно, в раздельных дозах 2 - 4 раза в сутки или в форме таблеток длительного высвобождения.

Как правило, суточная доза приблизительно от 10 мг до 5000 мг, предпочтительно 50-500 мг, на человека подходит в случае орального введения, которое является предпочтительной формой введения согласно изобретению. В случае других форм введения ежедневная доза также находится в подобных диапазонах.

Соединения формулы (I) или формулы (Ia) могут также использоваться в форме предшественника (пролекарства) или в соответствующем образом модифицированной форме, которая высвобождает активное соединение *in vivo*. Такие предшественники, как предпочтительные воплощения при модифицировании по R^6, могут быть получены, например, модифицированием свободной кислотной группы эфирной группой, которая затем, в свою очередь, превращается в свободную кислотную группу *in vivo* [F. W. Sum и др. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9 (1999), 1921-1926; Ada Rephaeli и др. Drug Development Research 50 (2000) 379-391; H. Ishikawa, Current Med. Chem. 6 (1999), 575-597]. Также такие предшественники для предпочтительных воплощений при модифицировании по R^5 могут быть получены, например, модифицированием амидина гидроксильной группой, которая затем, в свою очередь, превращается в свободный амидин *in vivo* [R.M. Scarborough, J. Med. Chem. 43,19, (2000), 3454-3473].

Изобретение далее иллюстрируется следующим неограничивающими примерами, таблицей 1 и рисунком 1.

На рисунке 1 показано снижение пролиферации лимфоцитных клеток человека, вызванное 2-(бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновой кислотой, использующейся в концентрации 100 мкМ;

Следующие примеры демонстрируют способы синтеза соединений настоящего изобретения, а также действие по DHODH ингибированию.

Примеры

1. Синтез соединений формулы (I)

Соединения формулы (I) получают через цепочку синтеза (A) или (B). Амины были получены от Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Grttnwalder Weg 30, D-82041 Deisenhofen, Maybridge, pic Trevillet, Tintangel, Cornwall PL34 OHW, England или синтезированы с

помощью общей методики синтеза для биариланилинов.

Синтез 4-аминофенилбензилового эфира

Смесь п-нитрофенола (5 ммоль), NaOH (7,5 ммоль), воды (10 мл), изо-пропанола (10 мл), CH_2Cl_2 (15 мл), $Et_3N^+CH_2P^*Cl^-$ (1,4 ммоль) и бензилхлорида (5,8 ммоль) перемешивают в течение 2 дней. Нижний слой отделяют, промывают раствором Na_2CO_3, затем водой и выпаривают досуха, чтобы получить на выходе 60%. Смесь порошка Fe (1,3 г), воды (3 мл), AcOH (0,25 мл), NH_4Cl (0,08 г), этанола (5 мл) и нитросоединения (5,2 ммоль) нагревают до температуры кипения с перемешиванием при температуре 60-70'C в течение 2 часов. Осадок оксида железа отфильтровывают и промывают 30 мл этанола. Объединенные жидкости выпаривают досуха. Остаток разбавляют водой, отфильтровывают, промывают водой, сушат при температуре < 70^0C и дополнительно высаживают из CCl_4 гексаном. Выход 50%.

Общая методика синтеза биариланилинов: общая методика I:

Арилбромид (100 мг, 1 экв.), арил- или гетероарилбороновую кислоту (1,2 экв., 0,6 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 экв.) и карбонат цезия (1,5 экв.) растворяют в смеси 1,2-диметоксиэтана (3 мл) и воды (1 мл). Смесь перемешивают в течение 16 часов при температуре кипения. Затем смеси дают возможность остыть до комнатной температуры. После разделения водной и органической фаз водную фазу промывают EtOAc и объединенные органические фазы концентрируют, а затем очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Merck, 20 x 20 см, силикагель 60 F_{254}, 1 мм), используя (смесь *н*-гексан:EtOAc, 8:2) в качестве элюента.

Общая методика II

Арилбороновую кислоту (2,5 экв.), палладиевую чернь (0,25 экв.), фторид калия (6,5 экв.) и 4-иоданилин (1 экв.) растирают в порошок в н-бутаноле (1 экв.) и перемешивают в течение 8 часов при температуре кипения. Реакционную смесь отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя смесь гексан:EtOAc (7:3) в качестве элюента.

Общая методика синтеза соединений формулы (I)

Синтетический путь (A)

Раствор соответствующего амина (1 экв.) медленно добавляют к раствору дикарбоновой кислоты (1 экв.) в толуоле при температуре 60^0C. Смесь перемешивают при этой же температуре в течение часа, затем, дают ей возможность остыть до комнатной температуры и отфильтровывают Осадок промывают 2 М HCl, а затем повторно кристаллизуют из смеси этанол : вода (1:1). Амид, полученный таким образом,

характеризуется с помощью HPLC-масс спектроскопии.

Синтетический путь (B):

Раствор соответствующего амина (1 экв.) в сухом дихлорметане медленно добавляют к раствору ангидрида дикарбоновой кислоты (1 экв.) и 4-диметиламинопиридина (1 экв.) в сухом дихлорметане при комнатной температуре. Через 16 часов смесь концентрируют с помощью выпаривания в вакууме. Остаток переносят в этилацетат, и органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Полученный остаток соответствует амиду, который характеризуется с помощью HPLC-масс спектроскопии.

Синтетический путь (C):

Раствор соответствующего амина (1 экв.) в сухом дихлорметане медленно добавляют к раствору ангидрида дикарбоновой кислоты (1 экв.) в сухом дихлорметане при комнатной температуре. Через 16 часов смесь концентрируют в вакууме. Полученный остаток переносят в этилацетат, и органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и концентрируют в вакууме. Полученный остаток соответствует амиду, который характеризуется с помощью HPLC-масс спектроскопии.

Соединения 1 и 2 синтезируют, как описано в способах A и B. Соединения с 13 по 52 синтезируют в соответствии со способом C. Все другие соединения синтезируют как описано в способе B.

Примеры:

(Соединение 1) (Синтез по A)

Раствор 117 мг (0,5 ммоль) гидрохлорида 4-бензилоксифениламина в 1 мл толуола медленно добавляют к раствору 69 мг (0,5 ммоль) 5,6-дигидро-4*H*-циклопента[c]фуран-1,3-диона в 2 мл толуола при температуре 60^0C. Смесь перемешивают при этой же температуре в течение часа, затем охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Осадок промывают 2 M HCl, а затем повторно кристаллизуют из смеси этанол/вода (1:1), получая на выходе 158 мг (85%) продукта.

(Соединение 2) (Синтетический путь A)

Раствор 8,6 г (51 ммоль) бифенил-4-амина в 50 мл толуола медленно добавляют к раствору 7,0 г (51 ммоль) 5,6-дигидро-4*H*-циклопента[c]фуран-1,3-диона в 50 мл толуола при температуре 60^0C. Смесь перемешивают при этой же температуре в течение часа, затем охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Осадок промывают 2 M HCl, а затем повторно кристаллизуют из смеси этанол : вода (1:1), получая на выходе 14 г (91%) продукта

(Соединение 47) (Синтетический путь C)

2,5-дигидрофуран-3,4-дикарбоновую кислоту (1 экв.) растворяют в сухом дихлорметилене и добавляют уксусный ангидрид (10 экв.). Смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме. Анилин (1 экв.) добавляют к твердому продукту и растворяют в сухом дихлорметилене. Смесь перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, и продукт кристаллизуют из смеси этанол:вода (1:1). Выход 75-90%.

(Соединение 49) (Синтетический путь С)

4-(бифенил-4-илкарбамоил)-2,5-дигидротиофен-3-карбоновую кислоту (1 экв.), синтезированную с помощью синтеза по методике С, и 3-хлорпероксибензойную кислоту (10 экв.) растворяют в дихлорметилене. Смесь перемешивают в течение 5 часов при комнатной температуре. После отделения растворителя продукт кристаллизуют из смеси этанол/вода 1:1. Выход: 51%.

Синтез ангидрида 2,5-дигидротиофен-3,4-дикарбоновой кислоты

К раствору метилового эфира 4-оксотетрагидротиофен-3-карбоновой кислоты (4 г, 25 ммоль) в метаноле (7 мл), охлажденному при температуре 0^0C, добавляют раствор цианида калия (1,68 г, 30 ммоль) в воду (10 мл). Смесь подкисляют уксусной кислотой (1,5 мл, 25 ммоль) и перемешивают при температуре 0^0 С в течение 8 часов. Затем смесь подкисляют H_3PO_4, разбавляют рассолом (50 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (4 х 30 мл). Органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют, что дает метиловый эфир 4-цианотетрагидротиофен-3-карбоновой кислоты с 75% выходом.

Метиловый эфир 4-цианотетрагидротиофен-3-карбоновой кислоты (3,5 г, 18,7 ммоль) нагревают до температуры кипения в смеси уксусной кислоты (10 мл) и концентрированной HCl (15 мл) в течение 20 часов. Раствор разбавляют водой (50 мл), а затем очищают активированным углем. Реакционную смесь отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (30 мл) и концентрируют снова. Твердый остаток растирают в порошок с ацетоном, отфильтровывают от хлорида аммония и концентрируют в вакууме, что дает 4-метиловый эфир 3-гидрокситетрагидротиофен 3,4-дикарбоновой кислоты с 80% выходом.

Раствор 4-метилового эфира 3-гидрокситетрагидротиофен-3,4-дикарбоновой кислоты (2,87 г, 14,9 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл) нагревают до температуры кипения в течение 4 часов. Реакционную смесь отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Твердый остаток растирают в порошок с ацетоном, сушат с Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Твердый продукт повторно кристаллизуют из бензола, что дает 2,5-дигидротиофен-3,4-дикарбоксильного ангидрида с 26% выходом.

Синтез 2,5-дигидрофуран 3,4-дикарбоновой кислоты

Натрий в количестве 2,3 г (0,1 моль) распыляют над толуолом, и растворитель замещают на 75 мл эфира. К смеси добавляют 11 мл (0,1 моль) метилгликолята с перемешиванием до прекращения выделения водорода. К сухому производному натрия, удаленному после выделения эфира, добавляют раствор 10 мл (0,12 моль) перегнанного метилакрилата в 50 мл ДМСО, поддерживая температуру реакции на уровне 4^0C. После 15 минут раствор перемешивают еще в течение 30-40 минут при комнатной температуре, выливают в водный раствор H_2SO_4 при температуре 4^0C и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 и удаляют эфир дистилляцией при пониженном давлении, что дает 4,5 г (31%) метилового эфира 4-оксотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 3,9 г (60 ммоль) KCN в 5,5 мл воды при температуре 4^0C, добавляют раствор 2,9 г (20 ммоль) метилового эфира 4-оксотетрагидрофуран 3-карбоновой кислоты в эфире (26 мл). К осадку солей добавляют 3,5 мл H_2SO_4 (18 N) и перемешивают в течение 16 часов. Затем органический раствор отделяют, соли промывают дважды бензолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, что дает метиловый эфир 4-цианотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты.

Метиловый эфир 4-цианотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты растворяют в 4,9 мл пиридина и обрабатывают 4,4 мл (60 ммоль) $SOCl_2$ в течение 90 мин в атмосфере водорода при температуре 4^0C. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 6 часов, выливают в 40 мл воды при температуре 4^0C и экстрагируют бензолом. Объединенные экстракты сушат и концентрируют в вакууме, что дает 90% выход метилового эфира 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-карбоновой кислоты.

1,1 г метилового эфира 4-циано-2,5-дигидрофуран-3-карбоновой кислоты нагревают до температуры кипения в течение 3 часов в 6 мл концентрированной HCl. Раствор оставляют на ночь при температуре 5^0C. Затем осадок (0,55 г) отфильтровывают, и водный раствор упаривают в вакууме, а остаток обрабатывают EtOAc. Органический раствор сушат и выпаривают в вакууме, что дает 0,4 г осадка. Объединенные осадки очищают на силикагеле, что дает 2,5- дигидрофуран-3,4-дикарбоновую кислоту (0,8 г).

Ia. Синтез соединений формулы (Ia)

Соединение 11 синтезируют по способу B.

Анализ ингибирования DHODH активности

Стандартная анализируемая смесь, содержащая 50 мкмоль дециклоубихинона, 100 мкм дигидрооротата, 60 мкм 2,6-дихлориндофенола, а также 20 mU (м.ед) DHODH. Объем

активности используемого рекомбинантного фермента составляет 30 ед/мл. Измерение проводят в 50 мМ ТрисHCl (150 мМ KCl, 0,1% тритон X-100, pH 8,0) при температуре 30^0C в окончательном объеме 1 мл. Компоненты смешивают, и реакция начинается при добавлении дигидрооротата. Течение реакции отслеживают путем спектрофотометрического измерения снижения абсорбции при 600 нм в течение 2 минут.

Изучение ингибирования проводят на стандартном опыте с дополнительным варьированием количеств ингибитора. Для определения значений IC_{50} (концентрация ингибитора, необходимая для 50% ингибирования) применяют, по крайней мере, пять различных концентраций ингибитора.

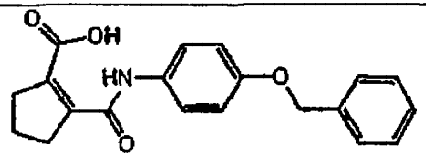
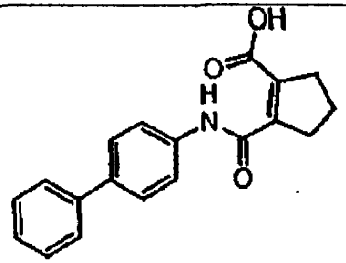
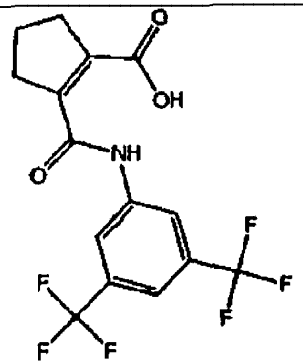
Эти исследования выполняют с рекомбинантом человека так же, как с рекомбинантом мыши DHODH, предоставленным Prof. M. Loffler, Marburg, Germany [M Loffler, Chem. Biol. Interact 124, (2000), 61-76].

В качестве сравнения используют активный метаболит лефлуномида A77-1726 (соединение 12) [J. Jockel et al. Biochemical Pharmacology 56 (1998), 1053-1060].

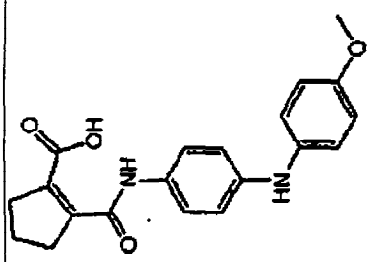
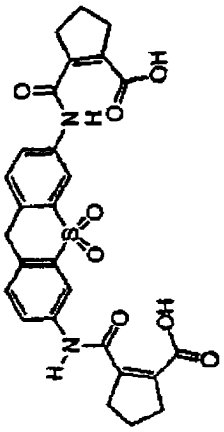
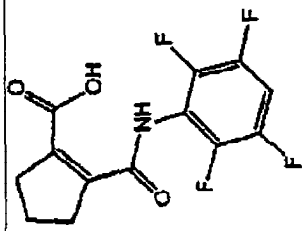
Результаты анализа ингибирования приведены в таблице 1. Видно, что сравнение значений IC_{50}, для соединений, которые используют в настоящем изобретении, является не только сопоставимыми, но даже лучшими по ингибирующей активности в отношении человеческого фермента, чем активный метаболит лефлуномида, а также более высокую специфичность для фермента человека.

Таблица 1: сокращение: N.D. = не определяют, m_C = мультиплетный центр

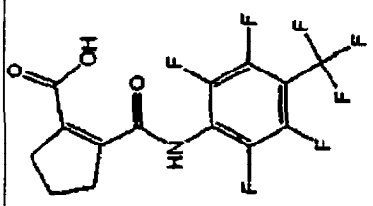
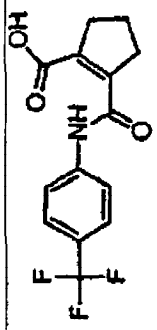
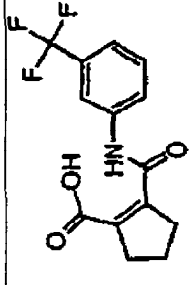
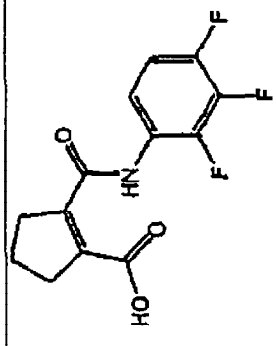
активность ингибирования описана: A: 0-800 нМ B: 800-1500 нМ C: > 1500 нМ

N	Структура	^{1}H-ЯМР	Молекулярная масса [г/моль]	HPLC/MS (ESI)	значение IC_{50} человека [мкмоль]	значение IC_{50} мыши [мкмоль]	степень IC_{50} значения [мкмоль]
01		N.D.	337,37	338 $[M+H]^+$	0,350	8.2	ND.
02		δ = 1.93 (m_c, 2H,CH_2), 2.66 (m_c, 2H, CH_2), 2.79 ($м_c$, 2H,CH_2), 7.33 (м, 1H,CH_{ar}. 7.45 (м, 1H,CH_{ar}), 7.64 (м, 1H, CH_{ar}), 7.72 ($м_c$, 2H, CH_{ar}), 10.34 (с, 1H, NH).	307,35	306 $[M-H]^+$	0,690	4,0	N.D.
03		N.D.	367,24	366 $[M-H]^+$	1,0	N.D.	N.D.

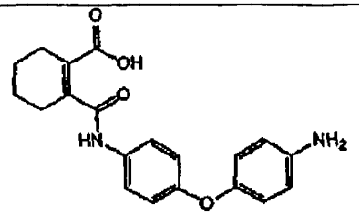
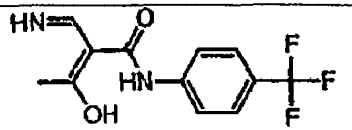
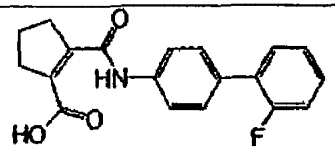
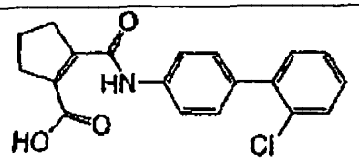
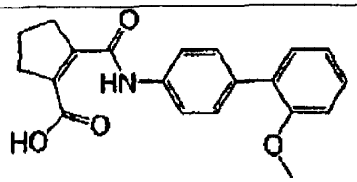
продолжение табл. 1

04		N.D.	352,39	353 $[M+H]^+$	1,0	слабая активность	N.D.
05		N.D.	536,55	537 $[M+H]^+$	1,1	слабая активность	N.D.
06		N.D.	303,21	302 $[M-H]^+$	1,3	N.D.	N.D.

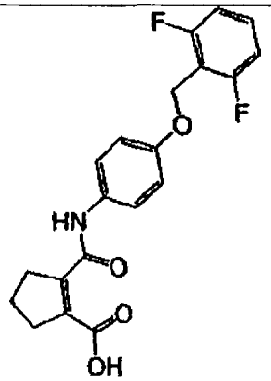
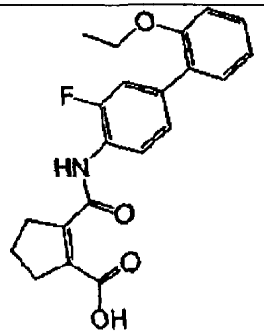
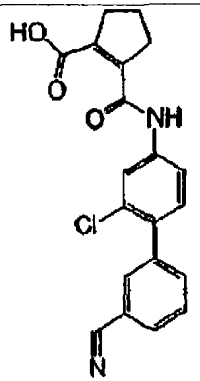
продолжение табл. 1

07		N.D.	371,21	370 $[M-H]^+$	1,6	N.D.
08		N.D.	299,25	300 $[M+H]^+$	1,6	0,93
09		N.D.	299,25	300 $[M+H]^+$	6,8	55
10		N.D.	285,22	286 $[M+H]^+$	6,8	N.D.

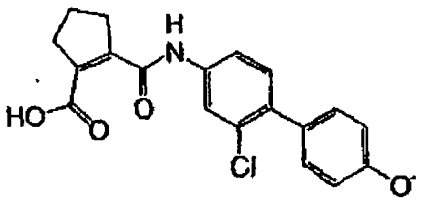
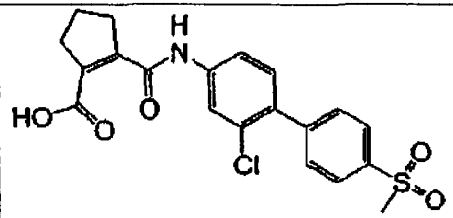
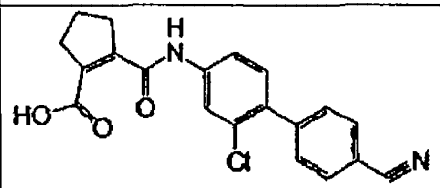
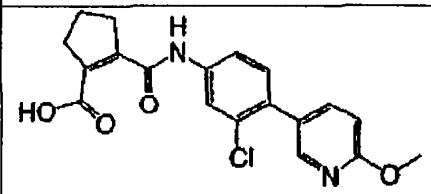
продолжение табл. 1

11		N.D.	352,38	353 $[M+H]^+$	7,0	N.D.	N.D.
12		N.D.	272,22		0,670	0,20	N.D.
13		δ = 1.91 (мс, 2H, CH_2), 2.65 (мс, 2H, CH_2), 2.78 (мс, 2H, CH_2), 7.27 - 7.51 (м, 6H, CH_{Ar}), 7.72 (д, 2H, CH_{Ar}), 10.40 (с, 1H, NH), 12.67 (с, 1H, OH).	325	326 $[M+H]^+$	A	C	C
14		δ = 1.95 (мс, 2H, CH_2), 2.65 (мс, 2H, CH_2), 2.78 (мс, 2H, CH_2), 7.35 - 7.72 (м, 8H, CH_{Ar}), 10.36 (с, 1H, NH), 12.66 (с, 1H, OH).	341	342 $[M+H]^+$	A	C	C
15		δ = 1.94 (мс, 2H, CH_2), 2.66 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, O-CH_3), 7.01-7.67 (м, 8H, CH_{Ar}), 10.30 (с, 1H, NH).	337	338 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

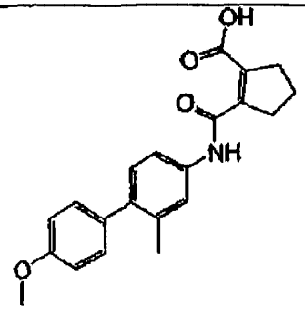
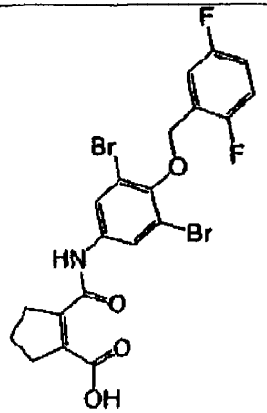
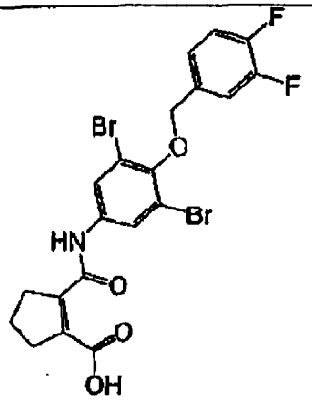
продолжение табл. 1

16		δ = 1.90 (мс, 2H, CH_2), 2.57 (мс, 2H, CH_2), 2.76 (мс, 2H, CH_2), 5.08 (с, 2H, CH_2-O), 6.95-7.57 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.11 (с, 1H, NH), 11.33 (с, 1H, OH).	373	374 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
17		δ = 1.04 (мс, 3H, O-CH_2-CH_3), 1.65 (мс, 2H, CH_2), 2.45 (мс, 2H, CH_2), 2.55 (мс, 2H, CH_2), 3.82 (мс, 2H, G-CH_2-CH_3), 6.75-6.87 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.06-7.28 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.71-7.77 (м, 1H, CH_{Ar}), 10.23 (с, 1H, NH), 12.83 (с, 1H, OH).	369	370 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
18		δ = 1.7 (мс, 2H, CH_2), 2.60 (мс, 2H, CH_2), 2.73 (мс, 2H, CH_2), 7.36-7.91 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.61 (с, 1H, NH), 12.61 (с, 1H, OH).	366	367 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

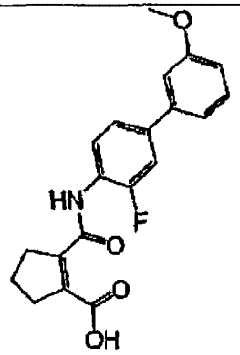
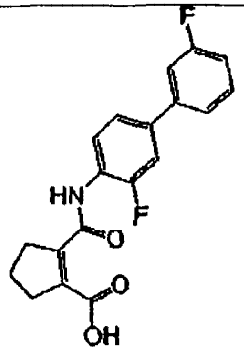
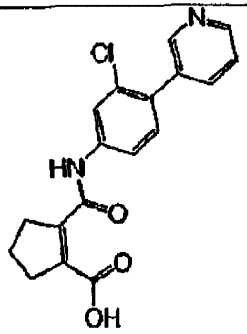
продолжение табл. 1

19		δ = 2.16 (мс, 2H, CH_2), 2.89 (мс, 2H, CH_2), 3.01 (мс, 2H, CH_2), 4.03 (с, 3H, O-CH_3), 7.23-8.15 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.66 (с, 1H, NH), 13.00 (с, 1H, OH).	371	372 $[M+H]^+$	A	A	A
20		δ = 2.7 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 2.90 (мс, 2H, CH_2), 3.40 (с, 3H, SO_2-CH_3), 7.54-8.14 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.65 (с, 1H, NH), 12.83 (с, 1H, OH).	429	420 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
21		δ = 1.86 (мс, 2H, CH_2), 2.59 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 7.33-7.90 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.44 (с, 1H, NH), 12.62 (с, 1H, OH).	366	367 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
22		δ = 1.74 (мс, 2H, CH_2), 2.48 (мс, 2H, CH_2), 3.71 (с, 3H, O-CH_3), 6.70-8.02 (м, 6H, CH_{Ar}), 10.28 (с, 1H, NH), 12.48 (с, 1H, OH).	372	373 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

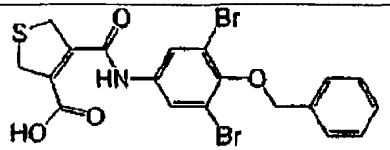
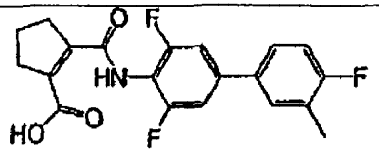
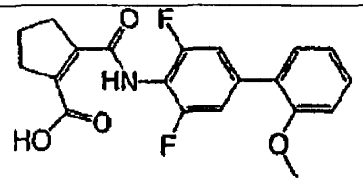
продолжение табл. 1

23		δ = 1.92 (мс, 2H, CH_2), 2.50 (с, 3H, CH_3), 2.66 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 3.79 (с, 3H, O-CH_3), 6.97-7.54 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.20 (с, 1H, NH), 12.00 (с, 1H, OH).	351	352 [M-I-H]$^+$	A	N.D.	N.D.
24		δ = 1.92 (мс, 2H, CH_2), 2.64 (мс, 2H, CH_2), 2.74 (мс, 2H, CH_2), 5.02 (с, 2H, O-CH_2), 7.28 - 7.93 (м, 5H, CH_{Ar}), 10.41 (с, 1H, NH), 12.68 (с, 1H, OH).	529	530 [M+H]$^+$	A	B	C
25		δ = 1.83 (мс, 2H, CH_2), 2.55 (мс, 2H, CH_2), 2.65 (мс, 2H, CH_2), 4.86 (с, 2H, O-CH_2), 7.28 - 7.85 (м, 5H, CH_{Ar}), 10.34 (с, 1H, NH), 12.56 (с, 1H, OH).	529	530 [M+H]$^+$	A	N.D.	N.D.

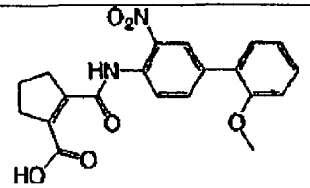
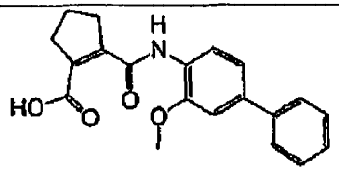
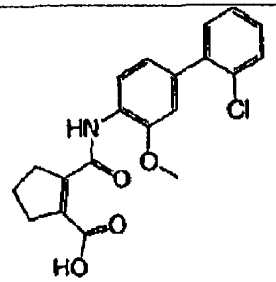
продолжение табл. 1

26		δ = 1.89 (мС, 2H, CH_2), 2.69 (мС, 2H, CH_2), 2.80 (мС, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, O-CH_3), 6.92-8.09 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.57 (с, 1H, NH).	355	356 $[M+H]^+$	A	C	C
27		δ = 1.67 (мС, 2H, CH_2), 2.47 (мС, 2H, CH_2), 2.58 (мС, 2H, CH_2), 6.94-7.91 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.40 (с, 1H, NH), 12.81 (с, 1H, OH).	343	344 $[M+H]^+$	A	C	RD.
28		δ = 1.92 (мС, 2H, CH_2), 2.66 (мС, 2H, CH_2), 2.77 (мС, 2H, CH_2), 7.41-8.62 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.62 (с, 1H, NH), 12.68 (с, 1H, OH).	342	343 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.

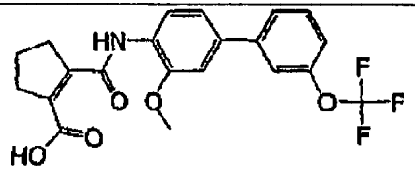
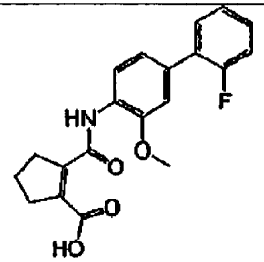
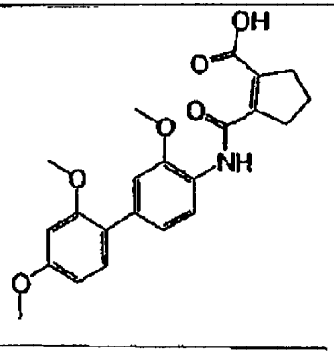
продолжение табл. 1

29		δ = 3.93 (мс, 2H, CH_2), 4.03 (мс, 2H, CH_2), 4.87 (с, 2H, O-CH_3), 7.30 - 7.83 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.49 (с, 1H, OH).	511	512 $[M+H]^+$	A	C	B
30		δ(CD_3OD) = 1.91 (мс, 2H, CH_2), 2,32 (с, 3H, CH_3), 2.84 (мс, 2H, CH_2), 2.93 (мс, 2H, CH_2), 7.11 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.32 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.43 - 7.56 (м, 2H,CH_{Ar}).	375	376 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
31		δ(CD_3OD) = 2.00 (мс, 2H, CH_2), 2.84 (мс, 2H, CH_2), 2.94 (мс, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, O-CH_3), 7.00 - 7.10 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.18 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (S, 1H, CH_{Ar}), 7.31 - 7.39 (м, 2H, CH_{Ar}).	373	374 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

32	 ---	δ = 1.90 (мс, 2H, CH_2), 2.64 (мс, 2H, CH_2), 2.74 (мс, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, O-CH_3), 7.03 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.11 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (с, 1H, CH_{Ar}), 7 *36* (с, 1H, CH_{Ar}), 7.72 -7.82 (м, 2H, CH_{Ar}), 8.02 (с, 1H, CH_{Ar}), 10.59 (с, 1H, NH), 12.85 (с, 1H, OH).	382	383 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
33		δ = 1.85 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.80 (мс, 2H, CH_2), 3.92 (с, 3H, O-CH_3), 7.22 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.29 - 7.36 (м, 2H, CH^), 7.45 (мс, 2H, CH_{Ar}), 7.67 - 7.71 (м, 2H, CH_{Ar}), 8.18 (мс, 1H, CH_{Ar}), 10.17 (с, 1H, NH).	337	338 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
34		δ = 1.85 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.80 (мс, 2H, CH_2), 3.85 (с, 3H, O-CH_3), 6.98 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.10 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.37 - 7.46 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.55 (мс, 1H, CH_{Ar}), 8.17 (мс, 1H, CH^), 10.19 (с, 1H, NH).	371	372 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

35		δ = 1.84 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.80 (мс, 2H, CH_2), 3.93 (с, 3H, O-CH_3), 7.26 - 7.35 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.57 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.74 (мс, 1H, CH_{Ar}), 8.23 (мс, 1H, CH_{Ar}), 10.33 (с, 1H, NH).	421	422 $[M+H]^+$	A	RD.	N.D.
36		δ = 1.85 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.80 (мс, 2H, CH_2), 3.88 (с, 3H, O-CH_3), 7.11 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.19 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.25 - 7.42 (мс, 3H, CH_{Ar}), 7.56 (мс, 1H, CH_{Ar}), 8.20 (мс, 1H, CH_{Ar}), 10.23 (с, 1H, NH).	355	356 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
37		δ = 1.84 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, O-CH_3), 3.79 (с, 3H, O-CH_3), 3.83 (с, 3H, O-CH_3), 6.60 (мс, 1H, CH_{Ar}), 6.64 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.98 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.08 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.24 (мс, 1H, CH_{Ar}), 8.04 (мс, 1H, CH_{Ar}), 10.24	397	398 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

	(с, 1H, NH).					
38	δ = 1.34 (мС, 3H, O-$CH_2C/_3$), 1.84 (мС, 2H, CH_2), 2.71 (мС, 2H, CH_2), 2.80 (мС, 2H, CH_2), 3.92 (с, 3H, O-CH_3), 4.09 (мС, 2H, O-$C/_2CH3$), 6.90 (мС, 1H, CH_{Ar}), 7.18 - 7.24 (мС, 3H, CH_{Ar}), 7.28 (мС, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (мС, 1H, CH_{Ar}), 8.17 (мС, 1H, CH_{Ar}), 10.20 (с, 1H, NH).	381	382 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
39	δ = 1.84 (мС, 2H, CH_2), 2.71 (мС, 2H, CH_2), 2.80 (мС, 2H, CH_2), 3.82 (с, 3H, O-CH_3), 3.92 (с, 3H, O-CH_3), 6.92 (мС, 1H, CH_{Ar}), 7.20 - 7.26 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.28 (мС, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (мС, 1H, CH_{Ar}), 8.19 (мС, 1H, CH_{Ar}), 10.24 (с, 1H, NH).	367	368 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

		(м$_C$, 1H, CH$_{Ar}$), 10.24 (с, 1H, NH).						
40		δ = 1.91 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 2.63 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 2.74 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 5.21 (с, 2H, O-CH$_2$), 7.22 - 7.89 (м, 5H, CH$_{Ar}$), 10.38 (с, 1H, NH), 12.65 (с, 1H, OH).	545	546 [M+H]$^+$	A	C	C	
41		δ = 4.22 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 4.34 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 7.57 - 7.90 (м, 8H, CH$_{Ar}$), 10.65 (с, 1H, OH).	359	360 [M+H]$^+$	A	C	C	
42		δ = 1.85 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 2.17 (с, 2H, CH$_3$), 2.56 (м$_C$, 2H, CH$_2$), 2.65-2.70 (м, 2H, CH$_2$), 6.89-7.59 (м, 8H, CH$_{Ar}$), 10.29 (с, 1H, NH), 12.55 (с, 1H, OH).	353	354 [M+H]$^+$	A	A	A	

продолжение табл. 1

43		δ = 1.94 (мс, 2H, CH_2), 2.66 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 7.25-7.76 (м, 8H, CH_{Ar}), 10.36 (с, 1H, NH).	391	392 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
44		δ = 2.03 (мс, 2H, CH_2), 2.77 (мс, 2H, CH_2), 2.88 (мс, 2H, CH_2), 7.41-8.07 (м, 9H, CH_{Ar}), 10.55 (с, 1H, NH), 12.83 (с, 1H, OH).	363	364 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
45		δ = 1.74 (мс, 2H, CH_2), 2.55 (мс, 2H, CH_2), 2.64 (мс, 2H, CH_2), 7.18-8.02 (м, 8H, CH_{Ar}), 10.55 (с, 1H, *NH*), 12.91 (с, 1H, OH).	381	382 [M-fHf	A	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

46		δ = 1.19 (с, 3H, O-CH_2-$\mathbf{CH_3}$), 1.74 (мс, 2H, CH_2), 2.54 (мс, 2H, CH_2), 2.65 (мс, 2H, CH_2), 3.95 (мс, 2H, O-CH_2-CH_3), 6.75-6.78 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.04-7.38 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.43-7.48 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.87-7.93 (м, 1H, CH_{Ar}), 10.41 (с, 1H, NH), 12.90 (с, 1H, OH).	369	370 $[M+H]^+$	A	C	C
47		δ = 4.00 (с, 3H, O-CH_3), 5.10 - 5.17 (м, 4H, CH_2), 7.25 - 7.60 (м, 6H, CH_{Ar}), 10.55(с, 1H, NH).	375	376 $[M+H]^+$	A	C	A
48		δ = 1.85 (мс, 4H, CH_2), 2.75 (мс, 8H, CH_2), 3.93 (с, 6H, O-CH_3), 7.25 - 8.19 (м, 6H, CGAr), 10.13 (с, 2H, NH), 13. 18 (с, 2H, OH).	521	521 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
49		δ = 4.24 - 4.40 (м, 4H, CH_2), 7.30 -7.74 (м, 9H, CH_{Ar}), 10.72 (с, 1H, NH).	357	358 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

50		δ = 1.90 (мС, 2H, CH_2), 2.64 (мС, 2H, CH_2), 2.76 (мС, 2H, CH_2), 6.94 - 7.64 (м, 9H, CH_{Ar}), 10.25 (с, 1H, NH), 12.73 (с, 1H, OH).	323	324 $[M+H]^+$	A	A	A
51		δ = 4.84 (мС), 2H, CH_2), 4.94 (мС, 2H, CH_2), 6.61 - 7.63 (м, 9H, CH_{Ar}), 11.24-(с, 1H, NH).	325	326 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
52		δ = 4.08 (мС,4H, CH_2), 5.21 (мС, 2H, CH_2), 6.61 - 7.63 (м, 9H, CH_{Ar}), 11.24 (с, 1H, NH).	563	564 $[M+H]^+$	A	B	A
53		δ ($CDCl_3$) = 2.03 ($м_С$, 2H, CH_2), 3.01 - 3.09 (м, 4H, CH_2), 3.81 (с, 3H, O-CH_3), 6.96-7.05 (м,2H, CH_{Ar}), 7.26 - 7.37 (м, 2H, CH^), 7.50 ($м_С$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (с, 1H, CH_{Ar}), 8.36 - 8.39 (м, 2H, NH и CH_{Ar}).	371	372 $[M+H]^+$	A	B	B

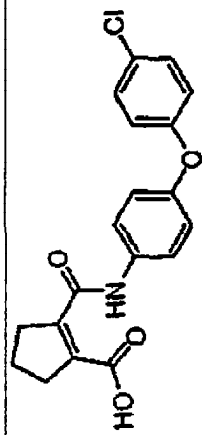
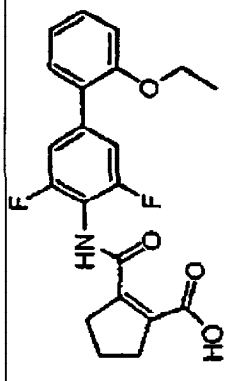
продолжение табл. 1

54		δ (CD3OD) = 2.00 (мс, 2H, CH_2), 2.81 (мс, 2H, CH_2), 2.9 (мс, 2H, CH_2), 3.76 (с, 3H, O-CH_3), 6.97 - 7.07 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.14 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.22 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.37 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.85 (мс, 1H, CH_{Ar}).	371	372 $[M+H]^+$	A	B	A
55		δ (CD3OD) = 1.99 (мс, 2H, CH_2), 2.81 - 2.93 (м, 4H, CH_2), 3.81 (с, 3H, O-CH_3), 7.01 - 7.11 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.31 - 7.40 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.67 - 7.77 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.82 (мс, 1H,CH_{Ar}).	405	406 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
56		δ (ДМСО-d6) = 1.93 (мс, 2H, CH_2), 2.67 (мс, 2H, CH_2), 2.79 (мс, 2H, CH_2), 3.79 (с, 3H, G-CH_3), 7.09 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.20 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7,37 (мс, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (мс, 1H, CH_{Ar}).	409	410 $[M+H]^+$	A	A	A

продолжение табл. 1

57		δ (CD3OD) = 1.97 (мС. 2H, CH_2), 2,33 (с, 3H, CH_3), 2.84 (мС, 2H, CH_2), 2.94 (мС, 2H, CH_2), 3.78 (с, 3H, O-CH_3), 6.96 - 7.06 (м, 2H, CHAi), 7.25 - 7.35 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.50 (мС, 1H, CH_{Ar}).	351	352 $[M+H]^+$	A	B	B
58		δ (CD3OD) = 1.93 (мС, 2H, CH_2), 2.87 - 2.95 (м, 4H, CH_2), 3.83 (с, 3H, G-CH_3), 7.01 - 7.10 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.29 - 7.37 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (с, 2H, CH_{Ar}).	405	406 $[M+H]^+$	A	B	B
59		δ (CD3OD) = 1.91 (мС, 2H, CH_2), 2.87 - 2.90 (м, 4H, CH_2), 3.78 (с, 3H, O-CH_3), 6.85 (мС, 1H, CH_{Ar}), 6.94 (мС, 2H, CH_{Ar}), 7.03 (мС, 2H, CH_{Ar}), 7.32 (мС, 1H, CH_{Ar}), 8.60 (мС, 1H, CH_{Ar}).	421	422 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
60		δ = 1.70 (мС, 2H, CH_2), 2.45 (мС, 2H, CH_2), 2.56 (мС, 2H, CH_2), 6.75 (мС, 2H, CH_{Ar}), 6.86 - 7.05 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.22 - 7.29 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.40 (мС, 2H, CH_{Ar}), 10.07 (с, 1H,	359	360 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

	7.40 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 10.07 (с, 1H, NH).						
61		δ (ДМСО-d6) = 1.87 ($м_C$, CH_2), 2.62 ($м_C$, 2H, CH_2), 2.73 ($м_C$, 2H, CH_2), 6.95 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 6.98 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 7.36 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 7.60 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 10.32 (с, 1H, NH).	357	358 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
62		δ (CD3OD) = 1.35 ($м_C$, 3H, OCH_2CH_3), 2.00 ($м_C$, 2H, CH_2), 2.84 ($м_C$, 2H, CH_2), 2.94 ($м_C$, 2H, CH_2), 4.07 ($м_C$, 2H, OCH_2CH_3), 6.98 - 7.08 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.23 ($м_C$, 2H, CH_{Ar}), 7.30 - 7.37 (м, 2H, CH_{Ar}).	387	388 $[M+H]^+$	A	B	A

продолжение табл. 1

63	[	δ(CD3OD) = 1.40(мС,3H, OCH_2CH_3), 1.99 (мС, 2H, CH_2), 2.84 (мС, 2H, CH_2), 2.93 (т, J = 7.5 гц, 2H, CH_2), 4.09 (мС, 2H, OCH_2CH_3), 6.94 (мС, 1H, CH_{Ar}), 7.13 - 7.20 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.30 - 7.38 (м, 3H, CH_{Ar}).	387	388 $[M+H]^+$	A	B	A
64		δ (CD3OD) = 1.99 (мС, 2H, CH_2), 2.85 (мС, 2H, CH_2), 2.91 (мС, 2H, CH2), 7.31 - 7.39 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.59 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (мС, 2H, CH_{Ar}).	427	428 $[M+H]^+$	A	C	N.D.
65		δ (CD3OD) = 2.00 (мС, 2H, CH_2), 2.84 (мС, 2H, CH_2), 2.94 (мС, 2H, CH_2), 7.12 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.14 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.37 - 7.42 (м,3H, CH_{Ar}), 7.49 - 7.53 (м, 1H, CH_{Ar}).	377	378 $[M+H]^+$	A	A	N.D.
66		δ (CD3OD) = 2.00 (мС, 2H, CH2), 2.84 (мС, 2H, CH_2), 2.94 (т, J = 7.8 гц, 2H, CH_2), 7.18 - 7.30 (м, 4H, CH_{Ar}), 7.38 - 7.46 (м, 1H, CH_{Ar}), 7.46 - 7.55 (м, 1H,CH_{Ar}).	361	362 $[M+H]^+$	A	B	N.D.

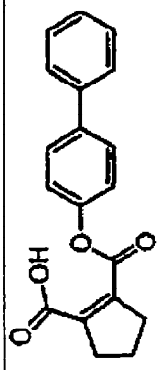
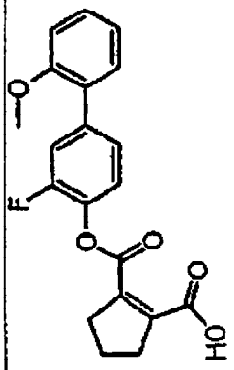
продолжение табл. 1

67		δ (CD3OD) = 1.94(м, 2H, CH_2), 2.84 - 2.92 (м, 4H, CH_2), 3.82 (с, 3H, O-CH_3), 3.83 (с, 3H, O-CH_3), 6.58 - 6.64 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.14 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.17 (с, 1H, CH_{Ar}), 7.26 (м, 1H, CH_{Ar}).	403	404 $[M+H]^+$	A	C	N.D.
68		δ = 1.90 (м, 2H, CH_2), 2.63 (м, 2H, CH_2), 2.74 (м, 2H, CH_2), 5.27 (с, 2H, O-CH_2), 7.19 - 7.82 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.23 (с, 1H, NH), 12.69 (с, 1H, OH).	439	440 $[M+H]^+$	A	C	C
69		δ = 1.89 (м, 2H, CH_2), 2.62 (м, 2H, CH_2), 2.74 (м, 2H, CH_2), 5.18 (м, 2H, O-CH_2), 7.27 - 7.77 (м, 6H, CH_{Ar}), 10.21 (с, 1H, NH), 12.69 (с, 1H, OH).	423	424 $[M+H]^+$	A	A	N.D.
70		δ = 1.44 -1.62 (м, 4H, CH_2), 1.79 (м, 2H, CH_2), 2.55 - 2.75 (м, 6H, CH_2), 3.15 - 3.22 (м, 2H, NH-CH_2), 7.13 - 7.29 (м, 5H, CH_{Ar}), 8.53 (м, 1H, NH), 14.84 (с, 1H, OH).	287	288 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.

продолжение табл. 1

71		δ = 1.26 (мс, 2H, CH_2), 1.81 (мс, 2H, CH_2), 2.05 (мс, 1H, CH), 2.63 (мс, 2H, CH_2), 2.71 (мс, 2H, CH_2), 2.90 (мс, 1H, CH), 7.10 - 7.28 (м, 5H, CH_{Ar}), 8.61 - 8.62 (м, 1H, NH), 14.12 (с, 1H, OH).	271	272 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
72		δ = 1.73 (мс, 2H, CH_2), 2.46 (мс, 2H, CH_2), 2.57 (мс, 2H, CH_2), 4.99 (мс, 2H, O-CH_2), 7.00 - 7.62 (м, 8H, CH_{Ar}), 10.02 (с, 1H, NH), 12.70 (с, 1H, OH)	371	372 $[M+H]^+$	A	B	N.D.
73		δ = 1.47 (мс, 2H, CH_2), 2.13 - 2.45 (м, 2H, CH_2), 2,34 - 2,36 (м, 2H, CH_2), 3.10 (с, 3H, N-CH_3), 7.20 - 7.55 (м, 9H, CH_{Ar}), 12,32 (с, 1H, OH).	321	322 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
74		δ = 1.82 (мс, 2H, CH_2), 2.55 (мс, 2H, CH_2), 2.67 (мс, 2H, CH_2), 5.11 (мс, 2H, O-CH_2), 7.14 - 7.72 (м, 7H, CH_{Ar}), 10.18 (с, 1H, NH), 12.53 (с, 1H, OH).	389	390 $[M+H]^+$	A	A	N.D.

продолжение табл. 1

75		δ = 1.98 (мс, 2H, CH_2), 2.62-2.83 (м, 4H, CH_2), 6.79-7.85 (м, 9H, CH_{Ar}), 9.53 (с, 1H, OH).	308	309 $[M+H]^+$	C	RD.	N.D.
76		δ ($CDCl_3$) = 2.01 (мс, 2H, CH_2), 2.99 - 3.04 (м, 4H, CH_2), 3.81 (с, 3H, G-CH_3), 6.96 - 7.04 (м, 2H, CH_{Ar}), 7.27 - 7.41 (м, 4H, CH_{Ar}), 8.19 (с, 1H, NH), 8.28 (мс, 1H, CH_{Ar}).	355	356 $[M+H]^+$	A	B	A

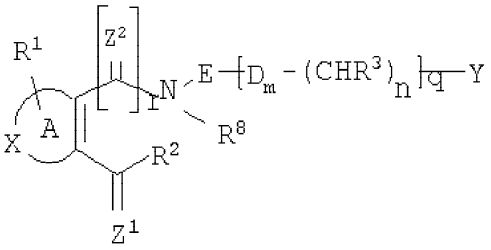
Исследование пролиферации человеческих Т-клеток

Очищенный слой кровяного сгустка здоровых доноров получен из местного отделения Красного креста; из него были выделены человеческие мононуклеарные клетки (MNC), используя Accuspin™ System-Histopaque-1077 (Sigma) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Клетки посеяны с плотностью $5x10^4$ или $1x10^5$ клеток на ячейку в 96 - луночной пластинке с плоским днищем в RPMI 1640, дополненной 10% сывороткой эмбриона теленка, 2 мМ L-глутамна и пенициллин /стрептомицин. Клетки активируют 1 мкг/мл фитогемагглютинина (PHA, Sigma) или 20 нМ PMA (форбол-12-миристат-13-ацетат)/10 мкМ иономицина (Calbiochem) и инкубируют с тестируемыми соединениями в окончательном объеме 100 мкл в течение 48 часов. Пролиферацию измеряют, используя CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) в соответствии с протоколом анализа лимфоцитов, представленным производителем.

2-(бифенил-4-илкарбамоил)-циклопент-1-енкарбоновая кислота (100 мкМ) вызывает снижение пролиферации лимфоцитных клеток человека на 40%, показывая, что соединение обладает ингибирующим эффектом на DHODH in vivo (смотри рис. 1).

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I) и его соли



где

A является неароматической кольцевой системой, содержащей пять атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один атом углерода в кольце может быть замещен на группу X, где X выбран из группы, состоящей из S, O или SO_2 и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1;

D представляет собой O, S, SO_2, NR^4 или CH_2;

Z^1 и Z^2 независимо друг от друга являются O;

R^1 независимо является H;

R^2 является OR^6;

R^3 является H;

R^4 является H;

R^6 является H;

R^8 является водородом или алкилом;

E является алкильной или циклоалкильной группой, бензильной группой, моноциклической или полициклической кольцевой системой, которая может содержать одну группу X, представляющую собой SO_2, и которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, или моноциклической, или полициклической кольцевой системой,

замещенной 1-4 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, CF_3, метокси, метил или NO_2, где алкильная группа обозначает насыщенную C_1-C_6алкильную группу, которая является необязательно замещенной одним или более заместителями R′;

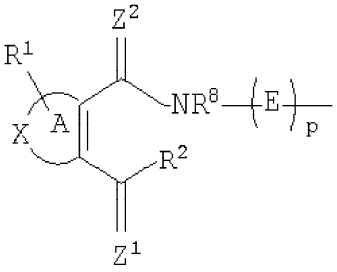
моноциклическая или полициклическая кольцевая система, обозначает моноциклическую ароматическую или ароматическую бициклическую или трициклическую кольцевую систему;

циклоалкильная группа означает неароматическую кольцевую систему из трех атомов углерода;

алкоксильная группа означает O-алкил, который определен выше;

галогеновой группой является хлор, бром, фтор или иод;

Y является стирилом, моноциклической или полициклической незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну или более группу X, выбранную из S, O, SO_2, N, и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, или моноциклической или полициклической кольцевой системой, замещенной 1-2 заместителями, выбранными из группы, содержащей галоген, алкокси, циано, метил, OCF_3, COMe, фенокси, SMe, CF_3 и SO_2CH_3 или незамещенной кольцевой системой, которая может содержать одну группу X, и которая содержит, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, или



m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0 или 1;

r имеет значение 0 или 1; и

q имеет значение от 0 до 1 и где

алкильная группа обозначает насыщенную C_1-C_6алкильную группу, которая является, необязательно, замещенной одним или более заместителями R′;

R′ независимо является H;

моноциклическая или полициклическая кольцевая система, обозначает моноциклическую ароматическую или ароматическую бициклическую или трициклическую кольцевую систему;

циклоалкильная группа означает неароматическую кольцевую систему из трех атомов углерода;

алкоксильная группа означает O-алкил, который определен выше;

галогеновой группой является хлор, бром, фтор или йод;

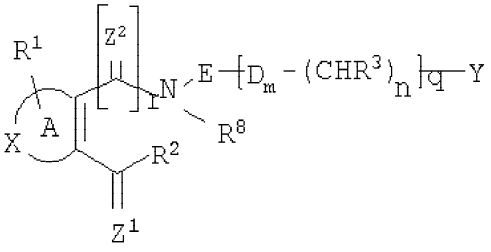
при условии, что когда кольцо A является незамещенным карбоциклом, содержащим пять атомов углерода и с одной двойной связью между CZ^1 и CZ^2-заместителями, где Z^1=Z^2=O и R^2=OH и r=1, исключаются следующие соединения:

q=0; Y=фенил; E=фенилен;

q=1; m=1; n=1; R^3=H; E=фенилен; Y=4-хлорфенил; D=O, S;

q=1; m=1; n=1; R^3=H; E=фенилен; Y=фенил; D=O.

2. Соединение общей формулы (I) и его соли



где A является неароматической кольцевой системой, содержащей пять атомов углерода, где кольцевая система содержит, по крайней мере, одну двойную связь и где один или более атомов углерода в кольце могут иметь заместитель R^1;

Z^1 и Z^2 независимо друг от друга являются O;

R^1 является независимо H;

R^2 является OR^6;

R^3 является H;

R^6 является H;

R^8 является водородом или метилом;

E является бензгидрильной группой, незамещенной кольцевой системой или моноциклической ароматической кольцевой системой, замещенной 1-4 заместителями, выбранными из группы, содержащей CF_3, алкокси, CO_2H, SO_2Me, NHCOMe, COMe, галоген, метил или NO_2;

Y является водородом, галогеном, галогеналкилом или алкилом;

m имеет значение 0;

n имеет значение 0;

r имеет значение 1; и

q имеет значение 0; и где

алкил обозначает насыщенную C_1-C_6алкильную группу, которая является, необязательно, замещенной одним или более заместителями R′;

R′ независимо является H;

галогеналкильная группа обозначает алкильную группу, которая является замещенной 1-5, предпочтительно тремя атомами галогена, алкильная группа определена выше;

алкоксильная группа обозначает O-алкил, который определен выше;

галогеновой группой является хлор, бром, фтор или иод;

кольцевая система означает ароматическую бициклическую или трициклическую кольцевую систему;

при условии, что когда кольцо A является незамещенным карбоциклом, содержащим пять атомов углерода и одну двойную связь между CZ^1 и CZ^2-заместителями, где Z^1=Z^2=O и R^2=OH и r=1, исключаются следующие соединения:

q=0; Y=водород; E=фенилен или нафтилен, фенилен, замещенный одним или двумя атомами хлора или 2-метилом, 4-метилом, 4-метокси, 4-этокси, 2, 6-диэтилом, 2-хлор-4-метилом, 4-бромом, 4-циано, 2,3-дифтором, 2,6-дифтором, 2,3,4-трифтором.

3. Соединение по п.1, где r=1 и E представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценил, 2-антраценил, 9H-тиоксатен-10,10-диоксид или циклоалкил.

4. Соединение по п.1, Z^1 и Z^2 оба представляют собой O и r=1 и E представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценил, 2-антраценил, 9H-тиоксатен-10,10-диоксид или циклоалкил.

5. Соединение по п.1, где E представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценил, 2-антраценил, 9H-тиоксатен-10,10-диоксид или циклоалкил и r=1 и R^2 представляет собой OH или OR^6.

6. Соединение по п.1, где Z^1 и Z^2 оба представляют собой O и r=1 и E представляет собой фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценил, 2-антраценил, 9H-тиоксатен-10,10-диоксид или циклоалкил и R^2 представляет собой OH или OR^6.

7. Соединение по п.1, включая соединения, исключенные из п.1, для использования в качестве лекарственного средства, ингибирующего дигидрооорорат дегидрогеназу (DHODH).

8. Соединение по п.2, включая соединения, в которых кольцо А является незамещенным карбоциклом, содержащим пять атомов углерода и одну двойную связь между CZ^1 и CZ^2-заместителями, где $Z^1=Z^2=O$ и r=1 и $R^2=OH$:

q=0; Y=водород; E=фенилен или нафтилен, фенилен, замещенный одним или двумя атомами хлора или 2-метилом, 4-метилом, 4-метокси, 4-этокси, 2, 6-диэтилом, 2-хлор-4-метилом, 4-бромом, 4-циано; для использования в качестве лекарственного средства ингибирующего дигидрооорорат дегидрогеназу (DHODH).

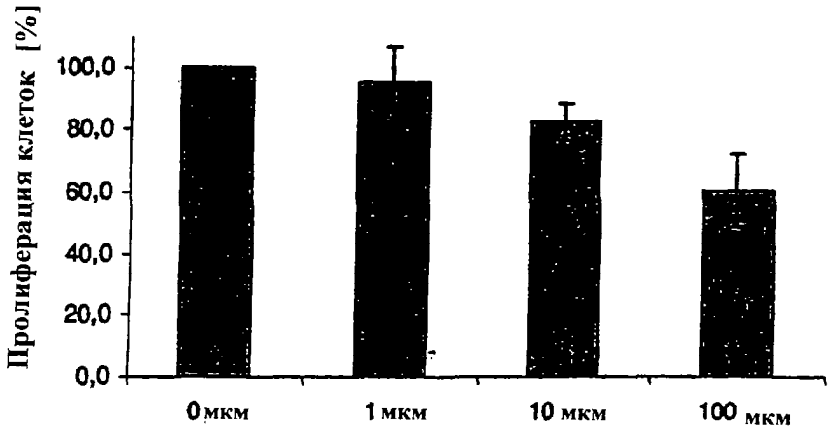
9. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении дигидрооорорат дегидрогеназы (DHODH), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-7, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемых солей, вместе с фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

10. Применение соединения, определенного в любом из пп.7 и 8, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для использования в лечении заболевания или терапевтического проявления, в котором ингибирование дигидрооратдегидрогеназы является полезным.

11. Применение по п.10, где заболевание или показание выбрано из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные болезни, болезни, вызванные злокачественной пролиферацией клетки, воспалительные болезни, болезни, которые вызваны протозойными заражениями у людей и животных, болезни, которые вызваны вирусными инфекциями и легочным пневмоцистозом, фиброз, увеит, ринит, астма или атропатия.

12. Применение по п.10, включая соединения, исключенные по пункту 2, где заболевание или показание выбрано из группы, включающей ревматизм, острые иммунологические нарушения, аутоиммунные болезни, болезни, вызванные злокачественной пролиферацией клетки, воспалительные болезни, болезни, которые вызваны протозойными заражениями у людей и животных, болезни, которые вызваны вирусными инфекциями и легочным пневмоцистозом, фиброз, увеит, ринит, астма или атропатия.

13. Применение соединения по любому из пп.1-8 для ингибирования DHODH.



2-(Бифенил 1-4-илкарбонил)-циклопент-1-енкарбоновая кислота ингибирует лимфоцитную пролиферацию

Рис.1