



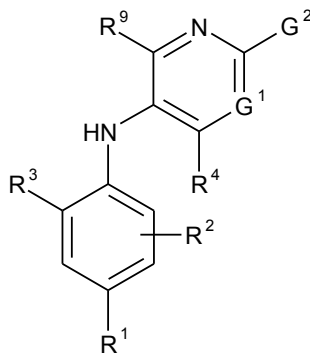
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104449** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 10006	(72) Винахідник(и): Годессарт Маріна Нурія (ES), Піскуета Лаланса Марія Пілар (ES)
(22) Дата подання заявки: 19.01.2010	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2014	(73) Власник(и): АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09382006.6	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.01.2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009021696 (A1), 19.02.2009 KREMER J. M. "Methotrexate and leflunomide: Biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis" SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM, XX, XX, vol. 29, no. 1, 1 August 1999, pages 14-26 LEBAN J. ET AL. "Biphenyl-4-ylcarbamoyl thiophene carboxylic acids as potent DHODH inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 2, 15 January 2006, pages 267-270
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2011, Бюл.№ 22	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2010/000270, 19.01.2010	

(54) КОМБІНАЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ МЕТОТРЕКСАТ ТА ІНГІБІТОР ДГОДГ**(57) Реферат:**

Винахід стосується комбінації, що містить (а) метотрексат і (b) негепатотоксичний інгібітор ДГОДГ формули (I):



у якій:

UA 104449 C2

R^1 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, $-CF_3$ і $-OCF_3$,

R^2 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^3 вибраний з групи, що включає групи $-COOR^5$, $-CONHR^5$, тетразоліл, $-SO_2NHR$ і $-CONHSO_2R^5$, де R^5 вибраний з групи, що включає атом водню й лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^4 вибраний з групи, що включає атом водню й C_1 - C_4 -алкільну групу,

R^9 вибраний з групи, що включає атом водню й фенільну групу,

G^1 означає групу, вибрану з групи, що включає N і CR^6 , де R^6 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, моноциклічні N-вмісні C_5 - C_7 -гетероарильні, моноциклічні N-вмісні C_3 - C_7 -гетероциклільні групи й C_6 - C_{10} -арильні групи, де C_6 - C_{10} -арильні групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

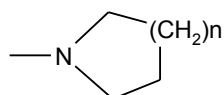
G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає:

атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу й $-NR^aR^b$, де

R^a означає C_1 - C_4 -алкільну групу й R^b вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 -алкільну групу й C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкільну групу, або

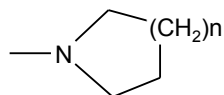
R^a і R^b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 6-8-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1 атом кисню як додатковий гетероатом, моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить один або більшу кількість атомів азоту, яке необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$ і $-CONR^7R^8$,

де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



в якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3,

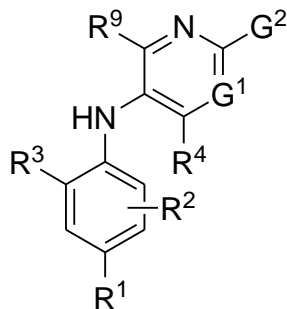
і фенільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, ціаногрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, оксадіазолільну, триазолільну, піразолільну та імідазолільну групи, де оксадіазолільна, триазолільна, піразолільна та імідазолільна групи необов'язково заміщені C_1 - C_4 -алкільними або C_3 - C_7 -циклоалкільними групами, й де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



в якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3,

або, якщо G^1 означає CR^6 , G^2 разом з R^6 утворюють неароматичну C_5 - C_{10} -карбоциклічну групу або C_6 - C_{10} -арильну групу,

та його фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.



Даний винахід відноситься до нових комбінацій метотрексату з інгібіторами ДГОДГ. Ці комбінації застосовні для лікування, попередження або придушення захворювань і порушень, для яких відомо, що їхнє протікання поліпшується при використанні метотрексату й/або при інгібуванні дигідрооротатдегідрогенази, таких як аутоімунні захворювання, імунні й запальні захворювання, деструктивні порушення кістки, злоякісні пухлинні захворювання, пов'язані з ангіогенезом порушення, вірусні захворювання й інфекційні захворювання.

Рівень техніки

Метотрексат (МТК) є антиметаболітом та імуномодулятором, що впливає на багато внутрішньоклітинних шляхів метаболізму пурину. Він ефективно послабляє ознаки й симптоми ревматоїдного артрити (РА), а також сповільнює або припиняє радіографічне ураження. Внаслідок своєї ефективності, легкості введення й відносно низької вартості МТК став пероральним лікарським засобом першої лінії для більшості пацієнтів, що страждають РА. Пацієнтам з неповною відповіддю на МТК додають інший ЗЗПЛЗ (змінюючий захворювання протиревматичний лікарський засіб). Таким чином, комбінована терапія з включенням МТК стає все більше й більше частішою у клінічній практиці.

Лефлуномід являє приклад такого ЗЗПЛЗ. У вересні 1998 р. він затверджений до застосування при РА. Показано, що він послабляє ознаки й симптоми, інгібує структурне ураження (що виявляються при рентгенівському дослідженні ерозії й звуження суглобної щілини) і поліпшує фізичний стан. Терифлуномід є активним метаболітом лефлуноміду.

Думають, що метотрексат переважно впливає на пуринові шляхи клітинного метаболізму, а лефлуномід впливає на піримідинові шляхи. З урахуванням того, що ці два лікарські засоби впливають на різні внутрішньоклітинні шляхи, комбінація лефлуноміду й метотрексату перспективна з погляду біохімічної синергії. У дійсності, повідомляли, що комбінація обох засобів приводить до значного клінічного поліпшення (див., наприклад, Weinblatt ME et al. "Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methothrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis". Arthritis Rheum 1999; 42 (7): 1322-8 і Kremer JM et al. "Concomitant Leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methothrexate". Ann. Intern. Med., 2002; 137, 726-733).

На жаль, і метотрексат, і лефлуномід характеризуються важкими побічними ефектами, зокрема гепатотоксичністю. При тривалому застосуванні метотрексат може призвести до летального ураження печінки, такому як фіброз і цироз. Під час лікування метотрексатом часто спостерігається збільшення вмісту ферменту печінки. Тому при спільному застосуванні МТК з іншими ЗЗПЛЗ важливий регулярний і ретельний моніторинг пацієнтів, що приймають МТК.

Найчастіші побічні ефекти для лефлуноміду включають діарею, диспепсію, висипку, випадання волосся, гіпертензію й підвищений вміст ферментів печінки. Гепатотоксичний вплив особливо важливий й для всіх пацієнтів, що приймають цей лікарський засіб, необхідно регулярно проводити лабораторні аналізи, включаючи аналізи крові з дослідженням функції печінки. Лефлуномід не рекомендується призначати пацієнтам, у яких спостерігаються ознаки інфікування гепатитом В або С або значне ураження печінки.

Клінічні дослідження показали, що у групі пацієнтів, які приймали лефлуномід разом із МТК, кількість пацієнтів, у яких збільшений вміст маркерів печінки (визначали за вмістом трансамінази), більше, ніж у групі, що приймали тільки МТК. В інформації про продукт для лефлуноміду застерігають проти його застосування разом із метотрексатом, оскільки така комбінація може привести до адитивної або навіть синергетичної гепатотоксичності.

Механізм, відповідальний за гепатотоксичність лефлуноміду й, особливо, його активного метаболіту, терифлуноміду, невідомий, але гепатотоксичність приписана його активності як інгібітор дигідрооротатдегідрогенази (ДГОДГ). Токсичність для печінки описали, як шкідливий вплив, безпосередньо обумовлений механізмом дії інгібіторів ДГОДГ, що перешкоджало дослідженням сполук цього класу.

Опис винаходу

Відповідно до винаходу було встановлено, що, на відміну від загальноприйнятої точки зору, інгібування ДГОДГ не призводить до ураження печінки лефлуномідом і що деякі негепатотоксичні інгібітори ДГОДГ є особливо придатними для комбінації з метотрексатом.

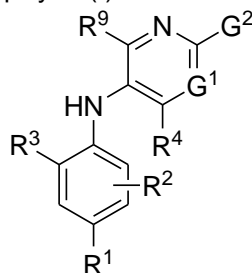
Відомо, що інгібування ДГОДГ приведе до імуносупресивного й антипроліферативного ефектам. Тому інгібітори ДГОДГ можна використовувати в якості імуносупресивних і антипроліферативних засобів для лікування аутоімунних, запальних і проліферативних захворювань, таких як РА.

В основу даного винаходу покладений зненацька встановлений факт про те, що інгібування ДГОДГ не пов'язане з гепатотоксичністю й тому інгібітори ДГОДГ не схильні проявляти гепатотоксичність, що являє собою важливий внесок у лікування цих захворювань внаслідок їх

сприятливої сумісності з МТК, самим лікарським засобом першої лінії для лікування РА, що часто використовується.

Автори даного винаходу розробили модель *in vivo* для дослідження гепатотоксичності у мишей, в якій досліджувані сполуки вводять внутрішньочеревинним шляхом для забезпечення максимального впливу на печінку. За допомогою цієї моделі встановлено, що терифлуномід, активний метаболіт лефлуноміду, приводить до різкого підвищення вмісту трансаміназ і білірубину у плазмі, тоді як у цій же моделі інгібітори ДГОДГ не приводять до збільшення вмісту яких-небудь маркерів печінки у плазмі, але зберігається їх ефективність при артриті.

Таким чином, даний винахід відноситься до комбінації, що містить (а) метотрексат і (б) негепатотоксичний інгібітор ДГОДГ формули (I):



у якій:

R^1 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, $-CF_3$ і $-OCF_3$,

R^2 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^3 вибраний з групи, що включає групи $-COOR^5$, $-CONHR^5$, тетразоліл, SO_2NHR^5 і $-CONHSO_2R^5$, де R^5 вибраний з групи, що включає атом водню й лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^4 вибраний з групи, що включає атом водню й C_1 - C_4 -алкільну групу,

R^9 вибраний з групи, що включає атом водню й фенільну групу,

G^1 означає групу, вибрану з групи, що включає N і CR^6 , де R^6 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, моноциклічні N-вмісні C_5 - C_7 -гетероарильні, моноциклічні N-вмісні C_3 - C_7 -гетероциклічні групи й C_6 - C_{10} -арильні групи, де C_6 - C_{10} -арильні групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

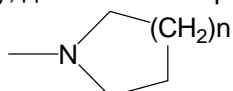
G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає:

- атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу й $-NR^aR^b$, де

R^a означає C_1 - C_4 -алкільну групу й R^b вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 -алкільну групу й C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкільну групу, або

R^a і R^b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 6-8-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1 атом кисню в якості додаткового гетероатома,

- моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить один або більшу кількість атомів азоту, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, і $-CONR^7R^8$, де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули

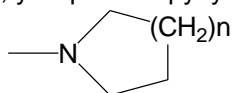


у якій n є цілим числом, рівним від 0 до 3,

і

- фенільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, ціаногрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, оксадіазолільну, триазолільну, піразолільну й імідазолільну групи, де оксадіазолільна, триазолільна, піразолільна й імідазолільна групи необов'язково заміщені C_1 - C_4 -алкільними або C_3 - C_7 -циклоалкільними групами й де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню,

лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи, C₃-C₇-циклоалкільні групи, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n є цілим числом, рівним від 0 до 3
 5 або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворить неароматичну C₅-C₁₀-карбоциклічну групу або C₆-C₁₀-арильну групу,

та його фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.

При використанні у даному винаході термін алкіл включає необов'язково заміщений
 10 антиметаболіт та імуномодулятор, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Кращими замісниками алкільних груп є атоми галогенів і гідроксигрупи.

Приклади включають метильний, етильний, н-пропільний, ізопропільний, н-бутильний, втор-
 бутильний і трет-бутильний радикали.

При використанні у даному винаході термін алкоксигрупа включає необов'язково заміщені
 15 лінійні або розгалужені кисневмісні радикали, кожний з яких містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Кращими замісниками алкоксигруп є атоми галогенів і гідроксигрупи.

Приклади включають метоксигрупу, етоксигрупу, н-пропоксигрупу, ізопропоксигрупу, н-
 бутоксигрупу, втор-бутоксигрупу й трет-бутоксигрупу радикали.

При використанні у даному винаході термін циклоалкіл включає необов'язково заміщені
 20 насичені карбоциклічні радикали й, якщо не зазначене інше, циклоалкільний радикал звичайно містить від 3 до 7 атомів вуглецю, переважно від 3 до 4 атомів вуглецю.

Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.
 Якщо циклоалкільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть
 бути однаковими або різними. Кращими замісниками циклоалкільних груп є атоми галогенів і
 гідроксигрупи.

При використанні у даному винаході термін циклоалкоксигрупа включає насичені радикали,
 25 що містять оксигрупу, й, якщо не зазначене інше, циклоалкоксильний радикал звичайно містить від 3 до 8 атомів вуглецю, переважно від 3 до 4 атомів вуглецю.

Приклади включають циклопропілоксигрупу, циклобутилоксигрупу, циклопентилоксигрупу,
 30 циклогексилоксигрупу й циклогептилоксигрупу. Якщо циклоалкоксильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Кращими замісниками циклоалкоксигруп є атоми галогенів і гідроксигрупи.

При використанні у даному винаході термін "арильний радикал" звичайно включає
 необов'язково заміщений C₆-C₁₀-моноциклічний або поліциклічний арильний радикал, такий як
 феніл або нафтил, антраніл і фенантрин. Феніл є кращим.

Зазначений необов'язково заміщений арильний радикал звичайно є незаміщеним або
 35 містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Переважно, якщо замісники вибрані з групи, що включає атоми галогенів, переважно атоми фтору, гідроксигрупи, алкоксикарбонільні групи, в яких алкільний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, гідроксикарбонільні групи, карбамоїльні групи, нітрогрупи, ціаногрупи, C₁-C₄-алкільні групи, C₁-
 40 C₄-алкоксигрупи й C₁-C₄-гідроксіалкільні групи. Якщо арильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо не зазначене інше, то замісники в арильній групі звичайно самі є незаміщеними.

При використанні у даному винаході терміни гетероарильний і гетероароматичний радикал
 45 використовуються взаємозамінним чином і звичайно включає 5-14-членні кільцеві системи, переважно 5-10-членні кільцеві системи, що включають щонайменше одне гетероароматичне кільце й містять щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S і N. Гетероарильний радикал може являти собою одне кільце (моноциклічний) або 2 або більшу кількість конденсованих кілець, в яких щонайменше одне кільце містить гетероатом.

При використанні у даному винаході термін гетероциклічний радикал звичайно включає
 50 неароматичне, насичене або ненасичене C₃-C₁₀-карбоциклічне кільце, таке як 5-, 6- або 7-членний радикал, у якому один або більша кількість, наприклад, 1, 2, 3 або 4 з атомів вуглецю, переважно 1 або 2 з атомів вуглецю, замінені на гетероатом, вибраний з групи, що включає N, O і S. Насичені гетероциклічні радикали є кращими.

При використанні у даному винаході термін "атом галогену" означає атоми хлору, фтору,
 55 бромі й іоду, переважно атоми фтору, хлору й бромі. Термін галоген при використанні як префікс має такі ж значення.

При використанні у даному винаході деякі з атомів, радикалів, фрагментів, ланцюгів або
 циклів, що містяться у загальних структурах, запропонованих у даному винаході, є

"необов'язково заміщеними". Це означає, що ці атоми, радикали, фрагменти або цикли можуть бути незаміщеними або заміщеними у будь-якому положенні одним або більшою кількістю, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісниками, і при цьому атоми водню, пов'язані з незаміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами або циклами, заміщаються на хімічно

5 прийнятні атоми, радикали, фрагменти, ланцюги або цикли. Якщо міститься 2 або більша кількість замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні у даному винаході термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою. Фармацевтично прийнятні кислоти включають і неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу й азотну кислоту, і органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, малеїнову, яблучну, мигдальну, аскорбінову, щавлеву, бурштинову, винну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову, циклогексилсульфамінову (цикламінову) або п-толуолсульфонову кислоту. Фармацевтично прийнятні основи включають гідроксиди лужного металу (наприклад, натрію або калію) і лужноземельного металу (наприклад, кальцію або магнію) і органічні основи, наприклад, алкіламіни, арилалкіламіни й гетероциклічні аміни.

Іншими кращими солями у контексті даного винаходу є четвертинні амонієві сполуки, в яких еквівалент аніона (X-) пов'язаний з позитивним зарядом атома N. X- може бути аніоном різних неорганічних кислот, таким як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічної кислоти, таким як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. X- переважно є аніоном, вибраним із групи, що включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, ацетат, малеат, оксалат, сукцинат або трифторацетат. Більше переважно, якщо X- означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

У конкретному випадку, коли R³ означає групу COOH, переважно використовувати солі, отримані з відповідної карбонової кислоти шляхом заміни атомів водню карбоксигрупи катіоном фармацевтично прийнятної основи, описаної вище.

При використанні у даному винаході N-оксид одержують з третинних основних аміно- або іміногруп, що містяться у молекулі, за допомогою звичайного окисного реагенту.

Звичайно R¹ вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми фтору, атоми хлору, атоми бромю, C₁-C₄-алкільні, C₃-C₄-циклоалкільні групи й групи -CF₃.

Звичайно R² вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів і метильні групи.

Звичайно G¹ вибраний з групи, що включає атоми азоту, групи CCl, CF, CH, C(CH₃), C(циклопропіл), C(феніл) і C(CF₃).

Звичайно G² означає групу, вибрану з групи, що включає:

- атом водню, атом галогену, C₃-C₄-циклоалкільну групу, C₁-C₂-алкоксигрупу й -NR^aR^b, де

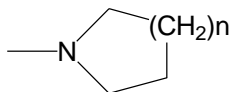
R^a означає C₁-C₂-алкільну групу й R^b вибраний з групи, що включає C₁-C₂-алкільні групи й C₁-C₂-алкокси-C₁-C₂-алкільні групи, або

R^a і R^b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1 атом кисню в якості додаткового гетероатома,

- моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить 1 або 2 атоми азоту, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів і C₁-C₄-алкільні групи,

i

- фенільну групу, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісника, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C₁-C₄-алкіл, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₄-циклоалкіл, C₃-C₄-циклоалкоксигрупу, ціаногрупу, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸ і оксадіазолільні групи, і оксадіазолільні групи необов'язково заміщені C₁-C₄-алкільною або C₃-C₇-циклоалкільною групою й де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атоми водню, лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи, C₃-C₄-циклоалкільні групи, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n дорівнює 1 або 2,

або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворюють неароматичну C₆-карбоциклічну групу або фенільну групу.

Частіше G² означає групу, вибрану з групи, що включає:

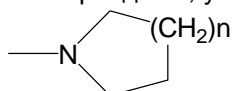
- атом водню, атом фтору, циклопропілну групу, метоксигрупу, -NMeEt, -NEt₂, -N(Me)-(CH₂)₂-O-CH₃, 6-морфолініл, азепа-1-іл і піперидин-1-іл,
 - піридинільне, піримідинільне, хінолінільне або піразинільне кільце, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, вибраних із групи, що включає Me і F

5

і

- фенільну групу, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісника, вибраних із групи, що включає фтор, хлор, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропілоксигрупу, циклопропіл, циклопропілоксигрупу, ціаногрупу, -CF₃, -OCF₃, оксадіазоліл і групи CONR⁷R⁸, і оксадіазолільні групи необов'язково заміщені метильною групою й де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, метильну групу, ізопропілну групу, циклопропілну групу, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули

10



у якій n дорівнює 1,

або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворюють неароматичну C₆-карбоциклічну групу або фенільну групу.

15

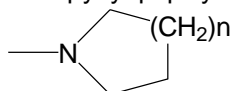
Ще частіше G² означає групу, вибрану з групи, що включає метоксигрупу, циклопропілну групу й необов'язково заміщені фенільну, піридинільну, хінолінілну, піримідинільну й піразинільну групи.

В одному варіанті здійснення даного винаходу R⁹ означає атом водню й G² означає групу, вибрану з групи, що включає:

20

- моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить атом азоту, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₄-циклоалкіл, C₃-C₄-циклоалкоксигрупу, -CF₃, -OCF₃, і -CONR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкілну групу, C₃-C₇-циклоалкілну групу, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули

25



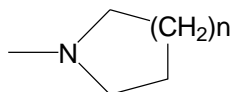
у якій n є цілим числом, рівним від 0 до 3,

і

- фенільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₄-циклоалкіл, C₃-C₄-циклоалкоксигрупу, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸, оксадіазолільну, триазолільну, піразолільну й імідазолільну групи, де оксадіазолільні, триазолільні, піразолільні й імідазолільні групи необов'язково заміщені C₁-C₄-алкільною або C₃-C₇-циклоалкільною групою й де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкілну групу, C₃-C₇-циклоалкілну групу, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули

30

35



у якій n є цілим числом, рівним від 0 до 3

та його фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.

40

Звичайно R¹ вибраний з групи, що включає C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл і -CF₃, переважно метил і циклопропілну групу, більше переважно циклопропілну групу.

Звичайно R² вибраний з групи, що включає атом водню або галогену, переважно атом водню.

45

Звичайно R³ вибраний з групи, що включає COOR⁵, -CONHR⁵ і тетразолільну групу; переважно R³ означає групу COOH.

Звичайно R⁴ означає атом водню або метильну групу, переважно атом водню.

Звичайно R⁹ означає атом водню.

Звичайно G¹ означає групу, вибрану з групи, що включає N, групи CH, C(CH₃), C(циклопропіл), C(феніл) або C(CF₃).

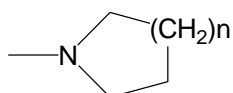
50

Звичайно G² вибраний з групи, що включає метоксигрупу, циклопропілну групу й необов'язково заміщені фенільну, піридинільну, хінолінілну, піримідинільну й піразинільну групи, найбільше переважно, G² вибраний з групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, піридинільну, хінолінілну, піримідинільну й піразинільну групи, найбільше переважно вибраний з

групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, 4-піридиньну, 5-хінолініньну й 2-піразинільну групи.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу R^1 вибрано з групи, що включає метильну або циклопропільну групу, R^2 означає атом водню, R^3 означає групу COOH , R^4 означає атом водню або метильну групу, G^1 вибраний з групи, що включає N, групи CH , $\text{C}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{циклопропіл})$, $\text{C}(\text{феніл})$ і $\text{C}(\text{CF}_3)$, і G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, 4-піридиньну, 5-хінолініньну й 2-піразинільну групи, більше переважно R^9 означає водень.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу R^1 вибрано з групи, що включає метильну або циклопропільну групу, R^2 означає атом водню, R^3 означає групу COOH , R^4 означає атом водню, G^1 вибрано з групи, що включає атоми азоту й групи CH , $\text{C}(\text{CH}_3)$ і $\text{C}(\text{CF}_3)$, і G^2 означає фенільну групу, що необов'язково містить 1 або 2 замісника, вибраних із групи, що включає хлор, фтор, метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропоксигрупу, трифторметоксигрупу й $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, де R^7 означає водень і R^8 означає циклопропіл або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n дорівнює 1.

Переважно, якщо інгібітором ДГОДГ є один із наступного переліку:

1. 5-циклопропіл-2-(2-фенілпіримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
2. 2-(6-Циклопропіл-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
3. 5-(2-Карбокси-4-циклопропілфеніламіно)-3-метил-2-фенілпіридин 1-оксид;
4. 5-Метил-2-(6-(3-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
5. 5-циклопропіл-2-(6-гідрокси-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
6. 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
7. 5-Циклопропіл-2-(6-метокси-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
8. 2-(5-Фтор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
9. 2-(6-(Етил(метил)аміно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
10. 5-Циклопропіл-2-(3'-фтор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
11. 2-(6-(Діетиламіно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
12. 2-(6-((2-Метоксietил)(метил)аміно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
13. 2-(5-Хлор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
14. 5-Циклопропіл-2-(2-(2-циклопропілфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
15. 5-циклопропіл-2-(5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
16. 5-метил-2-(хінолін-3-іламіно)бензойна кислота;
17. 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іламіно)бензойна кислота;
18. 2-(5-Хлор-2-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
19. 5-Циклопропіл-2-(5,6-дифенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
20. 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
21. 5-Циклопропіл-2-(5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
22. 2-(2-(3-Циклопропоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
23. 5-Метил-2-(6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
24. 5-Метил-2-(5-метил-6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
25. 5-циклопропіл-2-(6-циклопропіл-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
26. 2-(6-(2-Циклопропілфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
27. 2-(6-(2-Ціанофеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
28. 2-(2-(3-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
29. 5-Метил-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
30. 5-Метил-2-(5-метил-6-(піперидин-1-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
31. 2-(6-(Азепан-1-іл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
32. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
33. 2-(2,3'-біпіридин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
34. 2-(3'-хлор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
35. 5-Метил-2-(3-метил-2,2'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
36. 2-(5,6-Дифторпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
37. 2-(6-(3-Метоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
38. 2-(6-(3-Етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
39. 2-(6-(3-Етоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-фторбензойна кислота;
40. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;

41. 2-(6-(3-Етоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
42. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
43. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
44. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5 45. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
46. 5-Бром-2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
47. 5-Хлор-2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
48. 2-(6-(5-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
49. 2-(6-(3-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-(трифторметил)бензойна кислота;
- 10 50. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-(трифторметил)бензойна кислота;
51. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
52. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-6-метилбензойна кислота;
53. 5-Фтор-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
54. 2-(6-(5-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 15 55. 2-(6-(2-Фтор-5-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
56. Етил-2-(6-(2-фтор-5-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
57. 2-(6-(2-Фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
58. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
59. Етил-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
- 20 60. 5-Метил-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
61. Етил-5-метил-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензоат;
62. 5-Метил-2-(5-метил-6-(3-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
63. Етил-5-метил-2-(5-метил-6-(3-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іламіно)бензоат;
64. 2-(5-Циклопропіл-6-(3-метоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 25 65. Етил-2-(5-циклопропіл-6-(3-метоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
66. 2-(6-(2-Фтор-5-ізопропоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
67. 2-(6-(3-Ізопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
68. Етил-2-(6-(3-ізопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
69. 2-(6-(3-Циклопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 30 70. трет-Бутил-2-(6-(3-циклопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
71. 2-(6-(2-Хлорфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
72. трет-Бутил-2-(6-(2-хлорфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
73. 2-(6-(3-Карбамоїлфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
74. Етил-2-(6-(3-карбамоїлфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
- 35 75. 2-(6-(2-Фтор-5-метоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
76. Етил-2-(6-(2-фтор-5-метоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
77. 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
78. Етил-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
79. 2-(6-(3-(Диметилкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 40 80. Етил-2-(6-(3-(диметилкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
81. 2-(6-(3-Ізопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-3-метилбензойна кислота;
82. трет-Бутил-2-(6-(3-ізопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-3-метилбензоат;
83. 3-Метил-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
84. трет-Бутил-3-метил-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензоат;
- 45 85. 2-(6-(2-Хлорфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
86. трет-Бутил-2-(6-(2-хлорфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
87. 3-Фтор-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
88. трет-Бутил-3-фтор-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно) бензоат;
89. 5-Циклопропіл-2-(5-метил-6-(3-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна
- 50 кислота;
90. Етил-5-циклопропіл-2-(5-метил-6-(3-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іламіно)бензоат;
91. 5-Циклопропіл-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
92. Етил-5-циклопропіл-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензоат;
93. 5-Метил-2-(5-метил-6-(2-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 55 94. трет-Бутил-5-метил-2-(5-метил-6-(2-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензоат;
95. 2-(6-(3-Хлорфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
96. трет-Бутил-2-(6-(3-хлорфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
97. 2-(6-(2-Фторфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
98. трет-Бутил-2-(6-(2-фторфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
- 60 99. 5-Метил-2-(5-метил-6-(хінолін-5-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;

100. трет-Бутил-5-метил-2-(5-метил-6-(хінолін-5-іл)піридин-3-іламіно)бензоат;
101. 2-(3'-Фтор-3-метил-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
102. трет-Бутил-2-(3'-фтор-3-метил-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензоат;
103. 5-Метил-2-(5-метил-6-(піразин-2-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5 104. трет-Бутил-5-метил-2-(5-метил-6-(піразин-2-іл)піридин-3-іламіно)бензоат;
105. 5-Циклопропіл-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
106. Етил-5-циклопропіл-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензоат;
107. 5-Циклопропіл-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 10 108. Етил-5-циклопропіл-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензоат;
109. 5-Хлор-2-(6-(2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
110. 5-Хлор-2-(6-(2-хлорфеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
111. 5-Хлор-2-(6-(хінолін-5-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
112. 2-(6-(2-Хлорфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 15 113. Етил-2-(6-(2-хлорфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензоат;
114. 5-Хлор-2-(6-(2-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
115. 5-Фтор-2-(6-(2-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
116. 2-(3'-Фтор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
117. 2-(2-(2-Фторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 20 118. трет-Бутил-2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензоат;
119. 2-(6-(2,6-Дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
120. Етил-2-(6-(2,6-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
121. 2-(2-(2-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
122. Метил-2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензоат;
- 25 123. 2-(2-(2-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
124. трет-Бутил-2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензоат;
125. 5-Метил-2-(5-метил-6-(3-(піролідин-1-карбоніл)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
126. 2-(6-(3-(Циклопропілкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 30 127. 5-Циклопропіл-2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
128. 2-(2-(2-трифторметилфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
129. 2-(2-о-толілпіримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
130. 2-(2-(2-циклопропоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 35 131. 2-(2-(2,5-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
132. 2-(2-(2,3-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
133. 2-(2-(2-фтор-5-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
134. 2-(2-(2-трифторметилфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
135. 2-(2-(2-фтор-5-трифторметоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 40 136. 2-(6-(2-трифторметилфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
137. 2-(6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
138. 2-(6-(2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
139. 2-(6-(3,5-дифторпіридин-4-іл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 45 140. 2-(6-(3-циклопропілкарбамоїлфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
141. 2-(6-(2,4-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
142. 2-(6-(2,5-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
143. 2-(6-(2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропіл-3-фторбензойна кислота;
144. 2-(6-(2,3,6-трифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 50 145. 2-(6-(3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
146. 2-(5-метил-6-(піримідин-5-іл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
147. 2-(6-(2,3-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
148. 2-(6-(5-фтор-2-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота, і;
- 55 149. 2-(6-(4-карбамоїлфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- або його фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
- Більше переважно, якщо інгібітором ДГОДГ є один із наступних:
- 5-циклопропіл-2-(2-фенілпіримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 5-(2-Карбокси-4-циклопропілфеніламіно)-3-метил-2-фенілпіридин 1-оксид;
- 60 5-Метил-2-(6-(3-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;

- 2-(5-Фтор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(3'-фтор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
 2-(5-Хлор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(2-(2-циклопропілфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
 5-циклопропіл-2-(5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(5-Хлор-2-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(5,6-дифенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
 2-(2-(3-Циклопропоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 5-Метил-2-(6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-Метил-2-(5-метил-6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-циклопропіл-2-(6-циклопропіл-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(2-Циклопропілфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2-Ціанофеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(2-(3-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 5-Метил-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-Метил-2-(5-метил-6-(піперидин-1-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(Азепан-1-іл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(2,3'-біпіридин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(3'-хлор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Метил-2-(3-метил-2,2'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(3-Етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(3-Метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Метил-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(3-Ізопропоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(5-метил-6-(3-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(5-метил-6-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(2-Фторфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(2-Хлорфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2-Хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2,6-Дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Метил-2-(5-метил-6-(3-(піролідин-1-карбоніл)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(3-(Циклопропілкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-Циклопропіл-2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота,
 або його фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
- Найбільше переважно, якщо інгібітором ДГОДГ є 5-метил-2-(6-(3-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота, 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота, 2-(6-(2,6-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота або 2-(6-(3-(циклопропілкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота або його фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
- Переважно, якщо активні інгредієнти (a) і (b) утворюють частину єдиної фармацевтичної композиції.
- Даний винахід також відноситься до комбінації, описаної вище, що додатково містить (c) іншу сполуку, вибрану з групи, що включає:
- (i) моноклональні антитіла до TNF-альфа, такі як інфліксимаб, цертолізумаб пегол, голімуаб, адалімуаб і AME-527, що випускаються фірмою Applied Molecular Evolution;
 - (ii) антагоністи TNF-альфа, такі як етанерцепт, ленерцепт, онерцепт і пегсунерцепт;
 - (iii) інгібітори експресування кальциневрину (PP-2B)/INS, такі як циклоспорин А, такролімус і ISA-247, що випускаються фірмою Isotechnika;
 - (iv) антагоністи рецептора IL-1, такі як анакінра й AMG-719, що випускаються фірмою Amgen;
 - (v) моноклональні антитіла до CD20, такі як ритуксимаб, офатумумаб, окрелізумаб і TRU-015, що випускаються фірмою Pharmaceuticals;
 - (vi) інгібітори p38, такі як AMG-548 (що випускаються фірмою Amgen), ARRY-797 (що випускаються фірмою Array Biopharma), хлорметіазол едизилат, дорамапімод, PS-540446 (що випускаються фірмою BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (всі випускаються фірмою GlaxoSmithKline), KC-706 (що випускається фірмою Kemia),

LEO-1606, LEO-15520 (всі випускаються фірмою Leo), SC-80036, SD-06 (всі випускаються фірмою Pfizer), RWJ-67657 (що випускається фірмою R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (всі випускаються фірмою Roche), AVE-9940 (що випускається фірмою Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (всі випускаються фірмою Scios), TA-5493 (що випускається фірмою Tanabe Seiyaku),
 5 і VX-745, VX-702 (всі випускаються фірмою Vertex);

(vii) інгібітори активації NF-каппа-B (NFKB), такі як сульфасалазин та ігуратимод;

(viii) інгібітори дигідрофолатредуктази (ДГФР), такі як аміноптерин і CH-1504, що випускаються фірмою Chelsea;

(ix) інгібітори кінази Janus (JAK), такі як CP-690550, що випускається фірмою Pfizer, і INCB-
 10 18424, що випускається фірмою Incyte;

(x) інгібітор MEK, такий як ARRY-162, що випускається фірмою Array;

(xi) агоністи сфінгозин-1-фосфатного рецептора, такі як фінголімод (Novartis);

(xii) інтерферони, що включають інтерферон-бета-1a, такий як авонекс, що випускається фірмою Biogen Idec, цинновекс, що випускається фірмою CinnaGen, і ребіф, що випускається
 15 фірмою Merck Serono, та інтерферон-бета-1b, такий як бетаферон, що випускається фірмою Schering, і бетасерон, що випускається фірмою Berlex;

(xiii) імуномодулятори, такі як BG-12 (похідна фумарової кислоти), що випускається фірмою Biogen Idec/Fumapharm AG; лахінімод (Teva and Active Biotech) або глатирамерацетат (Teva); та

(xiv) інгібітори аденозинаміногідролази, такі як кладрибін, що випускається фірмою Merck
 20 Serono.

Даний винахід також відноситься до застосування (а) метотрексату й (б) інгібітора ДГОДГ, запропонованого у даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, протікання якого поліпшується при інгібуванні дигідрооротатдегідрогенази.

Захворювання або порушення, при яких відіграє роль інгібування ДГОДГ, включають, але не обмежуються тільки ними, аутоімунні захворювання, імунні й запальні захворювання, деструктивні порушення кістки, злоякісні пухлинні захворювання, пов'язані з ангіогенезом порушення, вірусні захворювання й інфекційні захворювання.

Аутоімунні захворювання, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, системну червону вовчанку, розсіяний склероз, псоріаз, анкілозуючий спондиліт, гранулематоз Вегенера, багатосуглобовий ідіопатичний ювенільний артрит, запальну хворобу кишечника, таку як виразковий коліт і хворобу Крона, синдром Рейтера, фіброміалгію й діабет типу 1.

Імунні й запальні захворювання, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, астму, ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легенів), респіраторний дистрес-синдром, гострий або хронічний панкреатит, реакцію "трансплантат проти хазяїна", хронічний саркоїдоз, відторгнення трансплантата, контактний дерматит, atopічний дерматит, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, синдром Бехчета, запальні стани очей, такі як кон'юнктивіт і увеїт.

Деструктивні порушення кістки, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, остеопороз, остеоартрит і пов'язане з множинною мієломою порушення кістки.

Злоякісні пухлинні захворювання, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, рак передміхурової залози, яєчників і молочної залози.

Пов'язані з ангіогенезом порушення, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, гемангіому, неоваскуляризацію судин очей, дегенерацію жовтої плями або діабетичну ретинопатію.

Вірусні захворювання, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, інфікування за допомогою ВІЛ, гепатит і цитомегаловірусну інфекцію.

Інфекційні захворювання, які можна попереджати або лікувати, включають, але не обмежуються тільки ними, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку, шигелез та інфікування іншими найпростішими, таке як малярія.

Патологічний стан або захворювання переважно вибрано з групи, що включає ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, розсіяний склероз, гранулематоз Вегенера, системну червону вовчанку, псоріаз і саркоїдоз. Більше переважно, якщо патологічний стан або захворювання являє собою ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит або псоріаз. Найбільше переважно, якщо воно являє собою ревматоїдний артрит.

Даний винахід також відноситься до комбінації, що містить (а) інтерферони, такі як інтерферон бета 1a або інтерферон бета 1b, та (б) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, переважно інгібітор ДГОДГ формули (I).

Даний винахід також відноситься до застосування комбінації, що містить (а) інтерферони, такі як інтерферон бета 1а або інтерферон бета 1b, та (b) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, переважно інгібітор ДГОДГ формули (I) для приготування лікарського засобу, призначеного для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування розсіяного склерозу.

Даний винахід також відноситься до продукту, що містить (а) метотрексат і (b) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, як комбінований препарат, призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного вище, або підданого йому. Зазначений продукт необов'язково може додатково містити активну сполуку (с), визначену вище.

Даний винахід також відноситься до набору компонентів, що включає (b) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, разом із інструкціями для одночасного, роздільного або послідовного застосування у комбінації з (а) метотрексатом, для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного вище, або підданого йому. Зазначений набір необов'язково може додатково містити активну сполуку (с), визначену вище.

Даний винахід також відноситься до впакування, що містить (b) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, і (а) метотрексат, призначеного для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище. Зазначене впакування необов'язково може додатково містити активну сполуку (с), визначену вище.

Даний винахід також відноситься до застосування (b) інгібітора ДГОДГ, запропонованого у даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з (а) метотрексатом для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище.

Даний винахід також відноситься до застосування (а) метотрексату, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з (b) інгібітором ДГОДГ, запропонованим у даному винаході, для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище.

Даний винахід також відноситься до застосування, визначеного вище, в якому метотрексат (а) призначений для введення у режимі дозування, що включає введення від 0,015 до 3 мг/кг/тиждень метотрексату, та інгібітор ДГОДГ (b) призначений для введення у режимі дозування, що включає введення від 0,03 до 30 мг/кг/добу інгібітора ДГОДГ.

Звичайно лікарський засіб призначений для застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, або підданого йому. Частіше зазначений пацієнт - людина або тварина страждає від фіброзу печінки, гепатиту (звичайно гепатиту А-С), цирозу (звичайно викликаного алкоголізмом) або раку печінки.

В одному варіанті здійснення даного винаходу комбінація, продукт, набір компонентів або впакування включає (b) інгібітор ДГОДГ, запропонований у даному винаході, і (а) метотрексат в якості єдиних активних компонентів.

Той факт, що інгібітори ДГОДГ, запропоновані у даному винаході, характеризуються зменшеними побічними ефектами з боку печінки, установлений у даному винаході. Тому даний винахід також відноситься до застосування інгібітора ДГОДГ, запропонованого у даному винаході, визначеного вище, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування для лікування або попередження патологічного стану або захворювання, визначеного вище, у пацієнта - людини або тварини, що страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного вище, або підданого йому.

Даний винахід також відноситься до способу лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного вище, або підданого йому, що включає одночасне, роздільне або послідовне введення зазначеному пацієнтові - людині або тварині (а) метотрексату та (b) інгібітора ДГОДГ, визначеного вище, у терапевтично ефективній кількості. Переважно, якщо у зазначеному способі (а) метотрексат та (b) інгібітор ДГОДГ є єдиними активними компонентами.

Даний винахід також відноситься до способу лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного вище, або підданого йому, де пацієнт - людина або тварина страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного вище, або підданого йому, спосіб

включає введення зазначеному пацієнтові - людині або тварині інгібітора ДГОДГ, визначеного вище, у терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до комбінації, визначеної вище, призначеної для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного вище.

5 Даний винахід також відноситься до інгібітора ДГОДГ, визначеного вище, призначеного для застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного вище, або підданого йому, де пацієнт - людина або тварина страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного вище, або підданого йому.

10 Активні сполуки у комбінаціях, запропонованих у даному винаході, можна вводити будь-яким придатним шляхом, що залежить від характеру порушення, яке піддається лікуванню, наприклад, перорально (у вигляді сиропів, таблеток, капсул, коржів, препаратів регульованого вивільнення, швидкорозчинних препаратів тощо); місцево (у вигляді кремів, мазей, лосьйонів, назальних спреїв або аерозолів тощо); шляхом ін'єкції (підшкірної, внутрішньошкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної тощо) або шляхом інгаляції (у вигляді сухого порошку, розчину, дисперсії тощо).

Активні сполуки у комбінації можна вводити в одній фармацевтичній композиції або у різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним шляхом або різними шляхами.

20 Комбінації, запропоновані у даному винаході, звичайно можуть міститися у разовій дозованій формі та їх можна приготувати за будь-якою з методик, добре відомих у фармацевтиці.

Комбінації, запропоновані у даному винаході, придатні для перорального введення, можуть являти собою окремі форми, такі як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта; порошки або гранули; розчини або суспензії у водній рідині або у неводній рідині; або рідкі емульсії типу масло-у-воді, або рідкі емульсії типу вода-у-маслі. Активні інгредієнти також можуть являти собою болус, електуарій або пасту.

Сироп звичайно являє собою суспензію або розчин сполуки або солі у рідкому носії, наприклад, етанолі, арахісовому маслі, маслиновому маслі, гліцерині або воді, до якого доданий ароматизатор або барвник.

Якщо комбінація являє собою таблетку, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що звичайно використовується для приготування твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, тальк, желатин, камедь акації, стеаринову кислоту, крохмаль, лактозу й сахарозу.

35 Таблетку можна виготовити шляхом пресування або формування, необов'язково з додаванням одного або більшої кількості допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна виготовити шляхом проведеного у придатній машині пресування активного інгредієнта у сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі сполучним, змазуючим агентом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можна виготовити шляхом проведеного у придатній машині формування суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На таблетки необов'язково можуть бути нанесені покриття або насічки та їх можна виготовити так, щоб забезпечити повільне або регульоване вивільнення активного інгредієнта, що міститься у них.

45 Якщо комбінація являє собою капсулу з твердого желатину, то придатною є будь-яка стандартна методика капсулювання з використанням зазначених вище носіїв. Якщо препарат являє собою капсулу з м'якого желатину, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що звичайно застосовується для приготування дисперсій або суспензій, наприклад, водні камеді, целюлози, силікати або масла, та їх поміщають у капсулу з м'якого желатину.

50 Комбінація може являти собою суху порошкоподібну композицію, призначену для місцевого введення у легені шляхом інгаляції. Сухі порошкоподібні композиції можуть, наприклад, перебувати у капсулах або картриджах, виготовлених, наприклад, з желатину, або блістерах, виготовлених, наприклад, з ламінованої алюмінієвої фольги, призначених для використання в інгаляторах або пристроях для вдихування порошоків. Звичайно препарати містять порошкоподібну суміш призначеної для інгаляції сполуки, запропонованої у даному винаході, і придатну порошкоподібну основу (носій), таку як лактоза або крохмаль. Кращим є використання лактози. Кожна капсула або картридж звичайно може містити від 2 до 150 мкг кожного терапевтично активного інгредієнта. Альтернативно, активний інгредієнт (інгредієнти) може міститися у них без інертних наповнювачів.

Упакування композиції для інгаляції можна помістити у придатні пристрої для інгаляції, такі як Genuair® (раніше використовували назву Novolizer SD2FL), які описані у наступних заявках на патенти: WO 97/000703, WO 03/000325 і WO 03/061742.

Комбінація може являти собою композицію, призначену для назального введення. Типові композиції для назального введення включають зазначені вище для інгаляції й додатково включають композиції, що не перебувають під тиском, у вигляді розчину або суспензії в інертному розріджувачі, такому як вода, необов'язково у комбінації зі звичайними інертними допоміжними речовинами, такими як буфери, протимікробні засоби, агенти для регулювання тоничності й агенти, що міняють в'язкість, та їх можна вводити за допомогою назального насоса.

Типові шкірні й черезшкірні композиції містять звичайний водний або неводний розріджувач і являють собою, наприклад, крем, мазь, лосьйон або пасту або перебувають у формі пластиру, пов'язки або мембрани, що містять лікарські засоби.

Переважно, якщо комбінація являє собою разову дозовану форму, наприклад, таблетку, капсулу або дозуючий аерозольний пристрій, так щоб пацієнт міг увести разову дозу.

Зрозуміло, кількість кожної активної сполуки, яка необхідна для забезпечення терапевтичного ефекту, міняється залежно від конкретної активної сполуки, шляху введення, суб'єкта, що піддається лікуванню, й конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню.

Звичайно всі активні засоби вводяться одночасно або через дуже невеликі проміжки часу. Альтернативно, один або два активних засоби можна приймати ранком, а інший (інші) - пізніше протягом дня. В іншому варіанті один або два активних засоби можна приймати два рази на день, а інший (інші) - один раз на день або у той же час, коли один раз вводять засіб, прийнятий два рази на день, або окремо. Переважно щонайменше два й більше переважно - всі ці активні засоби приймати спільно у той самий час. Переважно щонайменше два й більше переважно - всі активні засоби вводити у вигляді суміші.

Комбінація лікарських засобів, запропонована у даному винаході, переважно призначена для введення у режимі дозування, що включає введення (i) від 0,015 до 3 мг/кг/тиждень метотрексату, більше переважно від 0,07 до 0,7 мг/кг/тиждень метотрексату й найбільше переважно від 0,15 до 0,35 мг/кг/тиждень метотрексату, та (ii) від 0,03 до 30 мг/кг/добу інгібітора ДГОДГ, більше переважно від 0,07 до 14 мг/кг/добу інгібітора ДГОДГ і найбільше переважно від 0,15 до 0,3 мг/кг/добу інгібітора ДГОДГ.

Приклади

Приклад 1 - Дослідження активності інгібування ДГОДГ людини

Активність ДГОДГ та його інгібування досліджували з використанням аналізу відновлення хромогену за допомогою ДХІФ (2,6-дихлорфеноліндофенол). Окислювання субстрату (дигідрооротат, L-DHO), а також відновлення співсубстрату (кофермент Q, CoQ) пов'язане з відновленням хромогену, тому ферментативна активність приводить до зникнення поглинання хромогену при 600 нм.

Екстракти ферментів (8 мкл, ~1,5 мкг білка людини) інкубували в 96-ямкових планшетах. Суміш для дослідження (200 мкл) містила 200 мкМ CoQD, 100 мкМ L-DHO, 120 мкМ ДХІФ у буфері для аналізу (100 мМ HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота), pH 8,0, 150 мМ NaCl, 10 % гліцерину, 0,05 % Triton X-100) і 2 мкл досліджуваної сполуки. Сполуку розчиняли у диметилсульфоксиді з одержанням вихідного розчину концентрації 1 мМ і для розрахунку значень IC₅₀ (концентрація інгібітора, необхідна для 50 % інгібування) досліджували при різних концентраціях, що перебувають у діапазоні від 10 мкМ до 1 пМ.

Реакцію ініціювали шляхом додавання ферменту й потім інкубували протягом 10 хв при кімнатній температурі й потім відновлення ДХІФ визначали шляхом вимірювання поглинання при 600 нм за допомогою стандартної апаратури (Spectramax).

Всі реакції проводили двічі й для визначення значень IC₅₀ для кожної сполуки графіки будували за допомогою програмного забезпечення ABase.

У таблиці 1 представлені результати дослідження активності інгібування ДГОДГ людини для деяких сполук, запропонованих у даному винаході (сполуки, зазначені у наведеному вище переліку), і видно, що ці сполуки є активними інгібіторами ДГОДГ.

Таблиця 1

Сполука №	ДГОДГ людини IC ₅₀ (нМ)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
20	14
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78
50	138
51	21
54	19
57	91
60	53
66	28
67	11
71	14
73	190
75	97
77	12
79	33
85	32
89	5
91	6
93	20
95	10
97	5
101	37
105	2
107	7
110	145
112	4
116	90
119	19
121	3
123	57
125	9
126	12
127	10
128	9
129	12
131	38
135	21
138	8

Продовження таблиці 1

141	146
144	77
148	46

Приклад 2 - Знижена гепатотоксичність

- 5 Дослідження гострої гепатотоксичності проводили на мишах лінії Swiss. Тваринам внутрішньочеревинним шляхом один раз вводили розріджувач або 100 мг/кг терифлуноміду або сполуки, запропонованої у даному винаході (сполуки, зазначені у наведеному вище переліку). Через 24 год. тварин умертвляли й визначали вміст у плазмі маркерів печінки АСТ (аспартатамінотрансфераза), АЛТ (аланінамінотрансфераза) і БІЛ (загальний білірубін).

Таблиця 2:

Вміст у плазмі мишей маркерів печінки після введення 100 мг/кг сполуки, 100 мг/кг терифлуноміду або розріджувача (МО: міжнародні одиниці).

Сполука №	АЛТ (МО/л)	АСТ (МО/л)	БІЛ (мг/дл)
20	45	98	0,07
60	70	131	0,09
71	72	95	0,05
85	43	83	0,13
97	55	92	0,11
119	69	96	0,08
121	75	105	0,05
123	89	113	0,06
127	56	72	0,07
Розріджувач	68	92	0,1
Терифлуномід	440	655	0,46

10

Як ясно можна бачити з таблиці 2, у мишей, яких лікували терифлуномідом, спостерігається дуже сильне збільшення вмісту цих трьох маркерів печінки у порівнянні з мишами, які одержували розріджувач, що ясно вказує на високу гепатотоксичність, тоді як інгібітори ДГОДГ, запропоновані у даному винаході, не приводять до значного збільшення яких-небудь

15

вимірюваних параметрів.

Приклад 3: Дослідження ефективності комбінованого продукту, запропонованого у даному винаході, при артриті, викликаному ад'ювантом

20

Вплив сполук - інгібіторів ДГОДГ у комбінації з метотрексатом (0,05 мг/кг/добу) досліджували за допомогою моделі артрити, викликаного ад'ювантом (АВА) на пацюках, з використанням тварин, у яких діагностовано захворювання (протокол лікування). Коротенько, методика полягала у наступному: У подушечки лівих задніх лап пацюків Wistar шляхом ін'єкції вводили повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ) і через 10 днів за допомогою плетизмометра визначали набряк двох задніх лап. Пацюків із подібним ступенем запалення обох лап, шляхом рандомізації розділяли на групи для лікування (n=7 у групі). Сполуки вводили перорально один раз на добу

25

протягом 10 днів і кожні 2 дні до дня 21 визначали об'єми лап.

Таблиця 3: Вплив сполуки 20 (10 мг/кг/добу), метотрексату (0,05 мг/кг/добу) та їх комбінації на інгібування запалення лап у пацюків, що страждають артритом.

30

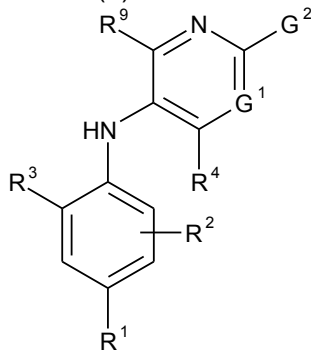
Результати представлені у вигляді вираженого у відсотках інгібування, визначеного за площею під кривою (ППК), запалення лап (визначали за допомогою плетизмометрії) у період від дня 10 до дня 21 після індукування артрити. Виражене у відсотках інгібування для кожної групи розраховували у порівнянні зі значенням для пацюків, що одержували розріджувач. У наведеній нижче таблиці представлені середні значення й СПС (стандартна похибка середнього) з використанням по 6 тварин у групі.

Лікування	Інгібування у % запалення (ППК), праві лапи
Сполука 20 (10 мг/кг)	32±8
МТК (0,05 мг/кг)	33±9
Сполука 20 (10 мг/кг) + МТК (0,05 мг/кг)	53±6

Дані таблиці 3 показують, що сполука 20, запропонована у даному винаході, інгібує викликане експериментальним артритом запалення у пацюків. Крім того, спільне введення МТК і сполуки 20 приводить до підвищеної ефективності (65 %) у порівнянні з введенням тільки сполуки 20 і це вказує на застосовність введення сполуки пацієнтам, яких лікували та обробляли за допомогою МТК.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Комбінація, що містить (а) метотрексат і (b) негепатотоксичний інгібітор ДГОДГ формули (I):



у якій:

R^1 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, $-CF_3$ і $-OCF_3$,

R^2 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^3 вибраний з групи, що включає групи $-COOR^5$, $-CONHR^5$, тетразоліл, $-SO_2NHR^5$ і $-CONHSO_2R^5$, де R^5 вибраний з групи, що включає атом водню й лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи,

R^4 вибраний з групи, що включає атом водню й C_1 - C_4 -алкільну групу,

R^9 вибраний з групи, що включає атом водню й фенільну групу,

G^1 означає групу, вибрану з групи, що включає N і CR^6 , де R^6 вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, моноциклічні N-вмісні C_5 - C_7 -гетероарильні, моноциклічні N-вмісні C_3 - C_7 -гетероциклічні групи й C_6 - C_{10} -арильні групи, де C_6 - C_{10} -арильні групи необов'язково містять один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів і C_1 - C_4 -алкільні групи,

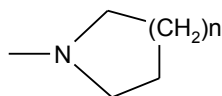
G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає:

атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу й $-NR^aR^b$, де

R^a означає C_1 - C_4 -алкільну групу й R^b вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 -алкільну групу й C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкільну групу, або

R^a і R^b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 6-8-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1 атом кисню як додатковий гетероатом, моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить один або більшу кількість атомів азоту, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$ і $-CONR^7R^8$,

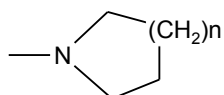
де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3,

фенільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, ціаногрупу, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CONR^7R^8$, оксадіазолільну, триазолільну, піразолільну та імідазолільну групи, де оксадіазолільна, триазолільна, піразолільна та імідазолільна групи необов'язково заміщені C_1 - C_4 -алкільними або C_3 - C_7 -циклоалкільними групами, й де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню,

лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи, C₃-C₇-циклоалкільні групи, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3

5 або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворюють неароматичну C₅-C₁₀-карбоциклічну групу або C₆-C₁₀-арильну групу, та його фармацевтично прийнятні солі й N-оксиди.

2. Комбінація за п. 1, в якій R¹ вибраний з групи, що включає атоми водню, атоми фтору, атоми хлору, атоми бром, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл і групи -CF₃.

10 3. Комбінація за п. 1 або 2, в якій R² вибраний з групи, що включає атоми водню атоми галогенів і метильну групу.

4. Комбінація за будь-яким із пп. 1-3, в якій G¹ вибраний з групи, що включає атоми азоту, групи CCl, CF, CH, C(CH₃), C(циклопропіл), C(феніл) і C(CF₃).

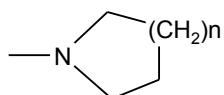
15 5. Комбінація за будь-яким із пп. 1-4, в якій G² означає групу, вибрану з групи, що включає: атом водню, атом галогену, C₃-C₄-циклоалкільну групу, C₁-C₂-алкоксигрупу й -NR^aR^b, де R^a означає C₁-C₂-алкільну групу й R^b вибраний з групи, що включає C₁-C₂-алкокси-C₁-C₂-алкільні групи, або

20 R^a і R^b разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить 1 атом кисню як додатковий гетероатом, моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить 1 або 2 атоми азоту, яке необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів і C₁-C₄-алкільні групи,

i

25 фенільну групу, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, що включає атоми галогенів, C₁-C₄-алкіл, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₄-циклоалкіл, C₃-C₄-циклоалкоксигрупу, ціаногрупу, -CF₃, -OCF₃, -CONR⁷R⁸ і оксадіазолільні групи, і оксадіазолільні групи необов'язково заміщені C₁-C₄-алкільною або C₃-C₇-циклоалкільною групою, й де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атоми водню, лінійні або розгалужені C₁-C₄-алкільні групи, C₃-C₄-циклоалкільні групи,

30 або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



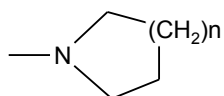
у якій n дорівнює 1 або 2,

або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворюють неароматичну C₆-карбоциклічну групу або фенільну групу.

35 6. Комбінація за будь-яким із пп. 1-5, в якій G² означає групу, вибрану з групи, що включає: атом водню, атом фтору, циклопропілну групу, метоксигрупу, -NMeEt, -NEt₂, -N(Me)-(CH₂)₂-O-CH₃, 6-морфолініл, азепан-1-іл і піперидин-1-іл, піридинільне, піримідинільне, хінолінільне або піразинільне кільце, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані із групи, що включає Me і F,

40 i

фенільну групу, що необов'язково містить 1, 2 або 3 замісники, вибрані із групи, що включає фтор, хлор, метил, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропілоксигрупу, циклопропіл, циклопропілоксигрупу, ціаногрупу, -CF₃, -OCF₃, оксадіазоліл і групи -CONR⁷R⁸, і оксадіазолільні групи необов'язково заміщені метильною групою, й де R⁷ і R⁸ незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, метильну групу, ізопропілну групу, циклопропілну групу, або R⁷ і R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n дорівнює 1,

50 або, якщо G¹ означає CR⁶, G² разом з R⁶ утворюють неароматичну C₆-карбоциклічну групу або фенільну групу.

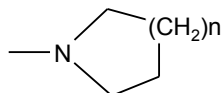
7. Комбінація за будь-яким із пп. 1-6, в якій G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає метоксигрупу, циклопропілну групу й необов'язково заміщені фенільну, піридинільну, хінолінілну, піримідинільну й піразинільну групи.

8. Комбінація за п. 1, в якій:

5 R^9 означає атом водню, і

G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає:

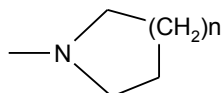
моноциклічне або біциклічне 5-10-членне гетероароматичне кільце, що містить атом азоту, яке необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, - CF_3 , - OCF_3 і - $CONR^7R^8$, де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атом водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3, і

15 фенільну групу, що необов'язково містить один або більшу кількість замісників, вибраних із групи, що включає атоми галогенів, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_3 - C_4 -циклоалкоксигрупу, - CF_3 , - OCF_3 , - $CONR^7R^8$, оксадіазолільну, триазолільну, піразолільну та імідазолільну групи, де оксадіазолільна, триазолільна, піразолільна та імідазолільна групи необов'язково заміщені C_1 - C_4 -алкільними або C_3 - C_7 -циклоалкільними групами, й де R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи, що включає атоми водню, лінійні або розгалужені C_1 - C_4 -алкільні групи, C_3 - C_7 -циклоалкільні групи, або

20 R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n є цілим числом, що дорівнює від 0 до 3.

25 9. Комбінація за будь-яким із пп. 1-8, в якій R^1 вибраний з групи, що включає C_1 - C_4 -алкільні, C_3 - C_4 -циклоалкільні групи й групи - CF_3 , звичайно вибраний з групи, що включає метильну й циклопропілну групи, переважно циклопропілну групу.

10. Комбінація за будь-яким із пп. 1-9, в якій R^2 вибраний з групи, що включає атом водню або галогену, звичайно атом водню.

30 11. Комбінація за будь-яким із пп. 1-10, в якій R^3 вибраний з групи, що включає $COOR^5$, - $CONHR^5$ і тетразолільну групи, звичайно групу - $COOH$.

12. Комбінація за будь-яким із пп. 1-11, в якій R^4 означає атом водню або метильну групу, звичайно атом водню.

13. Комбінація за будь-яким із пп. 1-12, в якій R^9 означає атом водню.

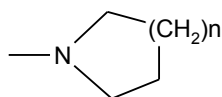
35 14. Комбінація за будь-яким із пп. 1-13, в якій G^1 вибраний з групи, що включає атоми азоту й групи CH , $C(CH_3)$, C (циклопропіл), C (феніл) і $C(CF_3)$.

15. Комбінація за будь-яким із пп. 1-14, в якій G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, піридинільну, хінолінілну, піримідинільну й піразинільну групи, звичайно вибрану з групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, 4-піридинільну, 5-хінолінілну й 2-піразинільну групи.

40 16. Комбінація за п. 1, в якій R^1 вибраний з групи, що включає метильну або циклопропілну групу, R^2 означає атом водню, R^3 означає групу $COOH$, R^4 означає атом водню або метильну групу, G^1 вибраний з групи, що включає атоми азоту й групи CH , $C(CH_3)$, C (циклопропіл), C (феніл) і $C(CF_3)$, і G^2 означає групу, вибрану з групи, що включає необов'язково заміщені фенільну, 4-піридинільну, 5-хінолінілну й 2-піразинільну групи.

45 17. Комбінація за п. 16, в якій R^9 означає атом водню.

18. Комбінація за п. 1, в якій R^1 вибраний з групи, що включає метильну або циклопропілну групу, R^2 означає атом водню, R^3 означає групу $COOH$, R^4 означає атом водню, G^1 вибраний з групи, що включає атоми азоту й групи CH , $C(CH_3)$ і $C(CF_3)$, і G^2 означає фенільну групу, що необов'язково містить 1 або 2 замісники, вибрані із групи, що включає хлор, фтор, метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропоксигрупу, трифторметоксигрупу й - $CONR^7R^8$, де R^7 означає водень і R^8 означає циклопропіл, або R^7 і R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють групу формули



у якій n дорівнює 1.

19. Комбінація за п. 1, в якій інгібітором ДГОДГ є один із групи, яку складають:

- 5-циклопропіл-2-(2-фенілпіримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 5 2-(6-циклопропіл-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5-(2-карбокси-4-циклопропілфеніламіно)-3-метил-2-фенілпіридин 1-оксид;
- 5-метил-2-(6-(3-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(6-гідрокси-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 10 5-циклопропіл-2-(6-метокси-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(5-фтор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(6-(етил(метил)аміно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(3'-фтор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(діетиламіно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 15 2-(6-((2-метоксietил)(метил)аміно)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(5-хлор-6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(2-(2-циклопропілфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-метил-2-(хінолін-3-іламіно)бензойна кислота;
- 20 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(5-хлор-2-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(5,6-дифенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 25 2-(2-(3-циклопропоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 5-метил-2-(6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-метил-2-(5-метил-6-морфолінопіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-циклопропіл-2-(6-циклопропіл-5-фенілпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(2-циклопропілфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 30 2-(6-(2-ціанофеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(2-(3-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 5-метил-2-(6-феніл-5-(трифторметил)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-метил-2-(5-метил-6-(піперидин-1-іл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(азепан-1-іл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 35 2-(6-(3-метоксифеніл)-5-фенілпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(2,3'-біпіридин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
- 2-(3'-хлор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 5-метил-2-(3-метил-2,2'-біпіридин-5-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(5,6-дифторпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 40 2-(6-(3-метоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-фторбензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 45 2-(6-(3-етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(6-(3-етокси-2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)-4-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 5-бром-2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 50 5-хлор-2-(6-(3-етоксифеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(5-етокси-2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-етоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-(трифторметил)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-(трифторметил)бензойна кислота;
- 2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
- 55 2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-6-метилбензойна кислота;
- 5-фтор-2-(6-(3-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)бензойна кислота;
- 2-(6-(5-етокси-2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;

- [illegible]

- 5-фтор-2-(6-(2-(трифторметил)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(3'-фтор-2,4'-біпіридин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 трет-бутил-2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензоат;
 5 2-(6-(2,6-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 етил-2-(6-(2,6-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензоат;
 2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 метил-2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензоат;
 2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 10 трет-бутил-2-(2-(2-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензоат;
 5-метил-2-(5-метил-6-(3-(піролідин-1-карбоніл)феніл)піридин-3-іламіно)бензойна кислота;
 2-(6-(3-(циклопропілкарбамоїл)феніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 5-циклопропіл-2-(2-(2-фторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота;
 2-(2-2-трифторметилфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 15 2-(2-о-толільпіримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2-циклопропоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2,5-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2,3-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(2-(2-фтор-5-хлорфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 20 2-(2-(2-трифторметилфеніл)піримідин-5-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(2-(2-фтор-5-трифторметоксифеніл)піримідин-5-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(6-(2-трифторметилфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-фенілпіридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 2-(6-(2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропілбензойна кислота;
 25 2-(6-(3,5-дифторпіридин-4-іл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(3-циклопропілкарбамоїлфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2,4-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2,5-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2-фторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-циклопропіл-3-фторбензойна кислота;
 30 2-(6-(2,3,6-трифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(5-метил-6-(піримідин-5-іл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(2,3-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 2-(6-(5-фтор-2-метоксифеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота;
 35 2-(6-(4-карбамоїлфеніл)-5-метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота або його
 фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
 20. Комбінація за п. 1, в якій інгібітором ДГОДГ є 5-метил-2-(6-(3-(трифторметил)феніл)піридин-
 3-іламіно)бензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
 21. Комбінація за п. 1, в якій інгібітором ДГОДГ є 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-
 40 дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль або
 N-оксид.
 22. Комбінація за п. 1, в якій інгібітором ДГОДГ є 2-(6-(2,6-дифторфеніл)піридин-3-іламіно)-5-
 метилбензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
 23. Комбінація за п. 1, в якій інгібітором ДГОДГ є 2-(6-(3-(циклопропілкарбамоїл)феніл)-5-
 45 метилпіридин-3-іламіно)-5-метилбензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль або N-
 оксид.
 24. Комбінація за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що активні інгредієнти
 (а) і (b) утворюють частину однієї фармацевтичної композиції.
 25. Комбінація за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково містить (c) іншу сполуку,
 50 вибрану з групи, що включає:
 (i) моноклональні антитіла до TNF-альфа, такі як інфліксимаб, цертолізумаб пегол, голімумаб,
 адалімумаб і AME-527, що випускаються фірмою Applied Molecular Evolution;
 (ii) антагоністи TNF-альфа, такі як етанерцепт, ленерцепт, онерцепт і пегсунерцепт;
 (iii) інгібітори експресування кальциневрину (PP-2B)/INS, такі як циклоспорин А, такролімус і ISA-
 55 247, що випускаються фірмою Isotechnika;
 (iv) антагоністи рецептора IL-1, такі як анакінра й AMG-719, що випускаються фірмою Amgen;
 (v) моноклональні антитіла до CD20, такі як ритуксимаб, офатумумаб, окрелізумаб і TRU-015,
 що випускаються фірмою Trubion Pharmaceuticals;
 (vi) інгібітори p38, такі як AMG-548 (що випускається фірмою Amgen), ARRY-797 (що
 60 випускається фірмою Array Biopharma), хлорметіазолу едизилат, дорапаміод, PS-540446 (що

- випускаються фірмою BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (всі випускаються фірмою GlaxoSmithKline), KC-706 (що випускається фірмою Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (випускаються фірмою Leo), SC-80036, SD-06 (всі випускаються фірмою Pfizer), RWJ-67657 (що випускається фірмою R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (випускаються фірмою Roche), AVE-9940 (що випускається фірмою Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (випускаються фірмою Scios), TA-5493 (що випускається фірмою Tanabe Seiyaku) і VX-745, VX-702 (випускаються фірмою Vertex);
- (vii) інгібітори активації NF-каппа-B (NFKB), такі як сульфасалазин та ігуратимод;
- (viii) інгібітори дигідрофолатредуктази (ДГФР), такі як аміноптерин і СН-1504, що випускаються фірмою Chelsea;
- (ix) інгібітори кінази Janus (JAK), такі як CP-690550, що випускається фірмою Pfizer, і INCB-18424, що випускається фірмою Incyte;
- (x) інгібітор MEK, такий як ARRY-162, що випускається фірмою Array;
- (xi) агоністи сфінгозин-1-фосфатного рецептора, такі як фінголімод (Novartis);
- (xii) інтерферони, що включають інтерферон-бета-1a, такий як авонекс, що випускається фірмою Biogen Idec, циновекс, що випускається фірмою CinnaGen, і ребіф, що випускається фірмою Merck Serono, та інтерферон-бета-1b, такий як бетаферон, що випускається фірмою Schering, і бетасерон, що випускається фірмою Berlex;
- (xiii) імуномодулятори, такі як BG-12 (похідна фумарової кислоти), що випускається фірмою Biogen Idec/Fumapharm AG; лахінімод (Teva and Active Biotech) або глатирамерацетат (Teva); і
- (xiv) інгібітори аденозинаміногідролази, такі як кладрибін, що випускається фірмою Merck Serono.
26. Застосування (а) метотрексату та (b) інгібітора ДГОДГ, визначеного у будь-якому з пп. 1-23, для приготування лікарського засобу, призначеного для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, протікання якого поліпшується при інгібуванні дигідрооротатдегідрогенази.
27. Застосування за п. 26, в якому патологічний стан або захворювання вибрано з групи, що включає ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, розсіяний склероз, гранулематоз Вегенера, системний червоний вовчак, псоріаз і саркоїдоз.
28. Продукт, що містить (а) метотрексат та (b) інгібітор ДГОДГ, визначений у будь-якому з пп. 1-23, як комбінований препарат, призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому.
29. Продукт за п. 28, що додатково містить активну сполуку (с), визначену у п. 25.
30. Набір компонентів, що містить (b) інгібітор ДГОДГ, визначений у будь-якому з пп. 1-23, разом із інструкціями для одночасного, роздільного або послідовного застосування у комбінації з (а) метотрексатом, для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому.
31. Набір за п. 30, що додатково містить активну сполуку (с), визначену у п. 25.
32. Упакування, що містить (b) інгібітор ДГОДГ, визначений у будь-якому з пп. 1-23, і (а) метотрексат, призначене для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27.
33. Упакування за п. 32, що додатково містить активну сполуку (с), визначену у п. 25.
34. Застосування (b) інгібітора ДГОДГ, визначеного у будь-якому з пп. 1-23, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з (а) метотрексатом, для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27.
35. Застосування (а) метотрексату для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування у комбінації з (b) інгібітором ДГОДГ, визначеним у будь-якому з пп. 1-23, для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27.
36. Застосування за пп. 26, 27, 34 або 35, в якому метотрексат (а) призначений для введення у режимі дозування, що включає введення від 0,015 до 3 мг/кг/тиждень метотрексату, та інгібітор ДГОДГ (b) призначений для введення у режимі дозування, що включає введення від 0,03 до 30 мг/кг/добу інгібітора ДГОДГ.
37. Застосування за будь-яким із пп. 26, 27 і 34-36, в якому лікарський засіб призначений для застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного вище, або підданий йому.
38. Застосування за п. 37, в якому зазначений патологічний стан, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, являє собою фіброз печінки, гепатит, цироз або рак печінки.

39. Застосування інгібітора ДГОДГ, визначеного у будь-якому з пп. 1-23, для приготування лікарського засобу, призначеного для застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому, в якому пацієнт - людина або тварина, страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного у п. 37 або 38, або підданий йому.
40. Спосіб лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому, який включає одночасне, роздільне або послідовне введення зазначеному пацієнтові - людині або тварині, (а) метотрексату та (b) інгібітора ДГОДГ, визначеного у будь-якому з пп. 1-23, у терапевтично ефективній кількості.
41. Спосіб лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому, у якому пацієнт - людина або тварина, страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного у п. 37 або 38, або підданий йому, спосіб включає введення зазначеному пацієнтові - людині або тварині, інгібітора ДГОДГ, визначеного у будь-якому з пп. 1-23, у терапевтично ефективній кількості.
42. Комбінація за будь-яким із пп. 1-25, призначена для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27.
43. Інгібітор ДГОДГ, визначений у будь-якому з пп. 1-23, призначений для застосування для лікування пацієнта - людини або тварини, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 26 або 27, або підданий йому, у якому пацієнт - людина або тварина, страждає від ураження печінки або патологічного стану, що загострюється внаслідок гепатотоксичності, визначеного у п. 37 або 38, або підданий йому.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601