



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61074 (13) C2

(51) 7 C07D263/32, A61K31/42,

C07D413/12, C07C275/28, 275/34, 275/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ АКТИВНОСТІ IMPDH, ПОХІДНІ СЕЧОВИНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ IMPDH-ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ IMPDH-ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 98116175

(22) 21 04 1997

(24) 17 11 2003

(86) PCT/US97/06623, 21 04 1997

(31) 08/636 361

(32) 23 04 1996

(33) US

(31) 08/801 780

(32) 14 02 1997

(33) US

(31) 08/832 165

(32) 02 04 1997

(33) US

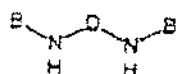
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Армистед Девід М., US, Бадія Майкл К., US, Беміс Гай В., US, Бетайл Ренді С., US, Франк Катаріна А., US, Новак Перрі М., US, Ронкін Стівен М., US, Саундерс Джеффри О., US

(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ІНКОРПОРЕЙТЕД, US

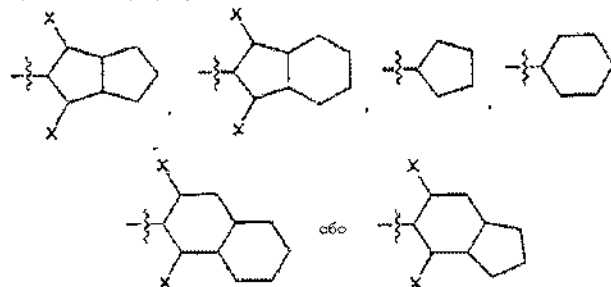
(56) US 5380879 A, 10 01 1995

(57) 1. Спосіб інгібуння активності IMPDH у ссавця, при якому вводять зазначеному ссавцеві сполуку формули



у якій

B означає насичену, ненасичену або частково насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, яка не обов'язково має до 4 гетероатомів, вибраних із N, O або S, яку вибирають із сполук, виражених формулами

де кожний X означає кількість атомів водню, необхідних для досягнення потрібної валентності, при цьому B може мати до 3 замісників, причому перший із зазначених замісників, якщо він є, вибирають із R¹, R², R⁴ або R⁵, другий із зазначених замісників, якщо він є, вибирають із R¹ або R⁴, ітретій із зазначених замісників, якщо він є, є R¹, і D вибирають із C(O), C(S) або S(O)₂,кожний R¹ незалежно від інших вибирають із 1,2-метилендіокси, 1,2-етилендіокси, R⁶ або (CH₂)_n-Y, де n дорівнює 0, 1 або 2, іY вибирають із галогену, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁶, COOH, COOR⁶ або OR⁶,кожний R² незалежно від інших вибирають із (C₁-C₄) алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом або (C₂-C₄) алкенилу або алкінілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, при цьому кожний R² не обов'язково може мати до 2 замісників, причому перший із зазначених замісників, якщо він є, вибирають із R¹, R⁴ і R⁵, ідругий із зазначених замісників, якщо він є, є R¹, кожний R⁴ незалежно від інших вибирають із OR⁵, OC(O)R⁵, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁵, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OP(O)(OR⁶)₂, SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂NR⁶R⁶, SO₃R⁶, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NC(O)C(O)R⁵, NC(O)C(O)R⁵, NC(O)C(O)OR⁶, NC(O)C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R¹, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁶R⁶, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁶R⁶, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂ і P(O)(OR⁶)₂,кожний R⁵ означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з 5-6 членами у кільці, що може мати до 4 гетероатомів, що вибирають з N, O або S, і де група CH₂, суміжна із зазначеними гетероатомами N, O або S, може бути заміщена C(O), при цьому кожний R⁵ може мати до 3 замісників, кожний з яких, якщо він є, є R¹,кожний R⁶ незалежно від інших вибирають із H, (C₁-C₄) алкілу з прямим або розгалуженим ланцю-

(13) C2

(11) 61074

(19) UA

гом або (C₂-C₄) алкенілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, при цьому кожний R⁶ може мати замісник, що є R⁷, R⁷ означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з 5-6 членами у кільці, яка може мати до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, і де група CH₂, суміжна із зазначеними гетероатомами N, O або S, може бути заміщена C(O), при цьому кожний R⁷ може мати до 2 замісників, що незалежно один від одного вибирають із H, (C₁-C₄) алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, (C₂-C₄) алкенілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, 1,2-метилендіокси, 1,2-етилендіокси або (CH₂)_n-Z, де n дорівнює 0, 1 або 2, і

Z вибирають із галогену, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S(C₁-C₄) алкілу, SO(C₁-C₄) алкілу, SO₂(C₁-C₄) алкілу, NH₂, NH(C₁-C₄) алкілу, N((C₁-C₄) алкілу)₂, N((C₁-C₄) алкілу)R⁸, COOH, C(O)O(C₁-C₄) алкілу або O(C₁-C₄) алкілу, і

R⁸ означає амінозахисну групу, і

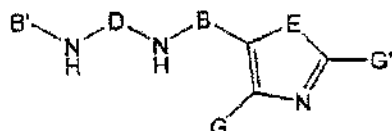
де будь-який атом вуглецю в будь-якому A, R² або R⁶ може бути замінений O, S, SO, SO₂, NH або N(C₁-C₄) алкілом

2 Спосіб за п. 1, де у зазначеній сполуці принаймні один із B має від 0 до 2 замісників

3 Спосіб за п. 1 або 2, де у зазначеній сполуці один B має принаймні перший замісник і де згаданим першим замісником є R⁵

4 Спосіб за п. 3, де у зазначеній сполуці B означає моноциклічне ароматичне кільце і перший замісник зазначеного B є моноциклічним ароматичним кільцем

5 Похідні сечовини формули



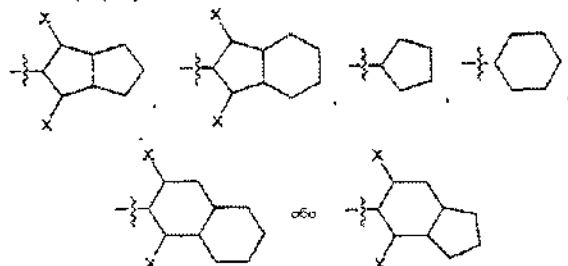
у якій

B і D мають значення, зазначені в пункті 1,

E означає O або S,

G і G' незалежно один від одного вибирають із R¹ або H,

B' означає насичену, ненасичену або частково насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, яка може мати до 4 гетероатомів, вибраних із N, O або S, яку вибирають із сполук, виражених формулами



при цьому B' може мати до 3 замісників, причому перший із зазначених замісників, якщо він є, вибирають із R¹, R², R⁴ або R⁵,

другий із зазначених замісників, якщо він є, вибирають із R¹ або R⁴, і

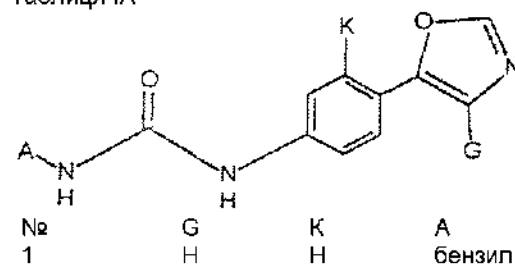
третій із зазначених замісників, якщо він є, є R¹,

де X, R¹, R², R⁴ і R⁵ мають значення, зазначені в пункті 1,

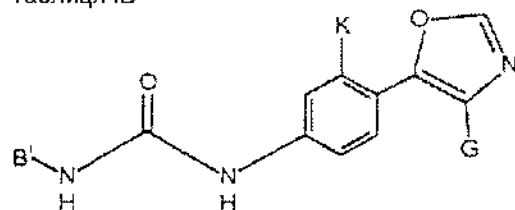
і коли B означає незаміщений феніл і всі зазначені замісники, наявні у B', є R¹, тоді принаймні один із зазначених замісників R¹ не може бути хлором, бромом або йодом, і B і B' не можуть одночасно позначати незаміщений феніл

6 Сполука за п. 5, яку вибирають із групи, що включає такі сполуки з наведених нижче таблиць IA, IB та IC

Таблиця IA



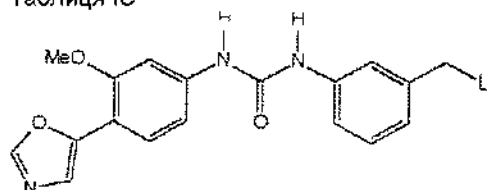
Таблиця IB



№	G	K	B'
2	H	H	3-метоксифеніл
3	H	H	3-тієніл
4	H	H	3,4-дифторфеніл
5	H	H	2,5-диметоксифеніл
6	H	H	3-метилфеніл
7	H	H	3-бромфеніл
8	H	H	3-ціанофеніл
9	H	H	3-трифторметил-4-хлорфеніл
10	H	H	2-метил-3-хлорфеніл
11	H	H	2-метокси-5-метилфеніл
12	H	H	2-метоксифеніл
13	H	H	3-метоксифеніл
14	H	H	2,5-диметоксифеніл
15	H	H	3-нітрофеніл
16	H	H	4-нітрофеніл
17	H	H	3-метилфеніл
18	H	H	3-трифторметилфеніл
19	H	H	2-трифторметилфеніл
20	H	H	3-фторфеніл
21	H	H	4-феноксифеніл
22	H	H	3-хлорфеніл
23	H	H	3-хлор-4-фторфеніл
24	H	H	3-амінофеніл
25	H	H	3-(гідроксиметил)феніл
26	H	H	3-ацетилфеніл
27	H	H	3-гідроксифеніл
29	H	H	3-піридиніл
30	H	H	4-піридиніл
31	H	H	2-(5-метил)пазоліл
39	H	H	3,4-етилендіоксифеніл
40	H	H	3-метил-4-нітрофеніл
41	H	H	3-трифторметил-4-нітрофеніл
42	H	3-хлор	феніл
43	H	3-хлор	3-метилфеніл
45	H	3-фтор	феніл
46	H	3-фтор	3-метилфеніл
47	H	H	3-карбометоксиметилфеніл
48	H	H	3-карбоксетилфеніл
49	H	H	3-диметиламінофеніл
50	H	H	3-[2-(2-метил)діоксоланіл]феніл

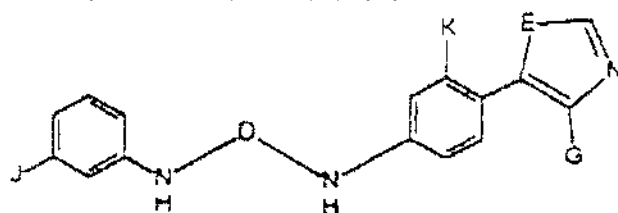
№	G	K	B'
51	H	H	3-амінокарбонілфеніл
53	H	H	3-(3-фураніл)феніл
54	H	H	3-карбоксиметилфеніл
55	H	3-метокси	3-метилфеніл
56	H	3-метокси	3-нітрофеніл
57	H	3-хлор	3-карбометоксиметилфеніл
58	H	H	3-аміно-5-метилфеніл
59	H	3-метокси	3-амінофеніл
60	H	3-бром	3-метилфеніл
61	H	3-хлор	3-хлор-4-(5-оксазоліл)феніл
62	H	3-хлор	4-(2-метилпіридил)
63	H	3-хлор	3-карбоксиметилфеніл
64	H	3-бром	3-нітрофеніл
65	H	3-бром	3-амінофеніл
66	H	H	3-[5-(2-метилпіримідиніл)]феніл
67	H	H	3-(5-оксазоліл)феніл
68	H	3-хлор	2-тіеніл
69	H	3-хлор	3-тіеніл
71	H	3-хлор	3-метоксикарбамоілфеніл
72	H	3-хлор	3-ацетамідфеніл
73	H	3-хлор	3-йодфеніл
74	H	3-метил	феніл
75	H	3-метил	3-метилфеніл
76	метил	3-хлор	3-метилфеніл
77	метил	H	3-метилфеніл
78	H	3-хлор	3-нітрофеніл
79	H	3-хлор	3-амінофеніл
80	H	H	3-
			(циклогексилсульфамоіл)феніл
81	H	H	3-(метилсульфамоіл)феніл
82	H	H	3-(фенілсульфамоіл)феніл
83	H	3-метокси	3-бензилоксикарбамоілфеніл
84	H	3-метокси	3-ацетамідфеніл
85	H	3-хлор	4-(2-метил)фураніл
86	H	3-хлор	5-(2-метил)тіеніл
88	H	3-	3-метилфеніл
		карбометокси	
89	H	3-	3-нітрофеніл
		карбометокси	
91	H	3-хлор	4-(2-нітро)тіеніл
92	H	3-хлор	4-(2-ідроксаміно)тіеніл
93	H	3-хлор	3-(N-
			метил)трифторацетамідфеніл
94	H	3-хлор	3-(метиламіно)феніл
95	H	3-хлор	4-(2-аміно)тіеніл
96	H	3-метокси	3-трифторацетамідфеніл
97	H	3-метокси	3-(N-
			метил)трифторацетамідфеніл
98	H	3-метокси	3-(3'-
			піколілоксикарбамоіл)феніл
99	H	3-метокси	3-(феноксикарбамоіл)феніл
100	H	3-метокси	3-дифторацетамідфеніл
101	H	3-	3-метилфеніл
		ацетоксиметил	
102	H	3-	3-метилфеніл
		ідроксиметил	
104	H	H	3-нітро-4-фторфеніл
105	H	3-метокси	3-(амінометил)феніл[ТФА]
106	H	3-метокси	5-(N-ацетокси)індоліл
107	H	3-метокси	3-(N-метил)ацетамідфеніл
108	H	3-метокси	3-[(2-оксо-2-(3,4,5-
			триметоксифеніл)ацетил]аміно]
			феніл
109	H	3-аміно	3-метилфеніл
110	H	3-метокси	3-бензамідфеніл
111	H	3-метокси	3-фенілацетамідфеніл
112	H	3-метокси	3-фенілуреідфеніл
113	H	3-метокси	3-(трет-
			бутоксикарбамоілметил)феніл
114	H	3-метокси	3-
			(циклопентилацетамід)феніл
115	H	3-метокси	3-метилфеніл

Таблиця ІС



Сполуки	L
116	NHC(O)O-трет-бутил
117	NCH ₂ C(O)O-трет-бутил
118	NHC(O)O-метил
119	NHC(O)O-феніл
120	NHC(O)O-(S)-3-тетрагідрофураніл
121	NHC(O)O-2-піколініл
122	NHC(O)O-(S)-5-оксазолідиноілметил
123	NHC(O)O-4-карбометоксифеніл
124	NHC(O)O-ізобутил
125	NHC(O)O-аліл
126	NHC(O)O-5-(1,3-діоксаніл)
127	NHC(O)O-4-ацетамідфеніл
128	NHC(O)O-2-фурфурил
129	NHC(O)O-2-іофурфурил
130	NHC(O)O-2-метоксметил
131	NHC(O)O-4-тетрагідропіраніл
132	NHC(O)O-циклогексил
133	NHC(O)O-циклопентил
134	NHC(O)O-2-ідроксметил
135	NHC(O)O-циклогексилметил
136	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідрофураніл
137	NHC(O)O-3-піридил
138	NHC(O)O-бензил
139	NHC(O)O-3-(трет-ВОО-аміно)пропіл
140	NHC(O)O-4-ідроксйбутил
141	NHC(O)O-5-ідроксипентил
142	NHC(O)O-(R,S)-2-піраніл
143	NHC(O)O-3-(N-трет-ВОО)піперидиніл
144	NHC(O)O-(R)-3-(2-оксо-4,4-диметил)фураніл
145	NHC(O)O-3-метиліопропіл
146	NHC(O)O-4-[(2,2-диметил)-1,3-діоксаніл]метил
147	NHC(O)O-2-ди(ідроксиметил)етил
148	NHC(O)O-4-(N-трет-ВОО)піперидинілметил
149	NHC(O)O-3-(N-трет-ВОО)піперидинілметил
150	NHC(O)O-(дйбензілоксиметил)метил
151	NHC(O)O-ди(ідроксиметил)метил
152	NHC(O)O-2-(N-трет-ВОО)піперидинілметил
153	NHC(O)O-3-піперидиніл-ТФА
154	NHC(O)O-(R,S)-(2-тетрагідропіраніл)метил
155	NHC(O)O-4-піперидинілметил-ТФА
156	NHC(O)O-(R,S)-тетрагідрофуранілметил
157	NHC(O)O-3-метилсульфонілпропіл
158	NHC(O)O-3-піперидинілметил-ТФА
159	NHC(O)O-2-піперидинілметил-ТФА
160	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідротіопеніл
161	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідротіопіраніл
162	NHC(O)O-3-метоксйпропіл

7 Сполука за п 5, що має формулу

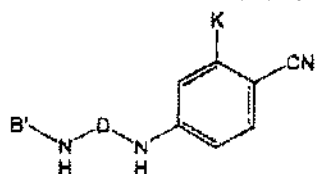


у якій

K вибирають із R¹ і R⁴, IJ вибирають із R¹, R² і R⁴

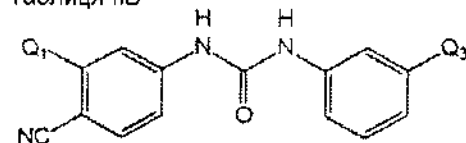
8 Сполука за п 7, у якій D означає -C(O)-

- 9 Сполука за п 7, у якій Е означає кисень
 10 Сполука за п 7, у якій J означає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$
 11 Сполука за п 10, у якій J означає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$
 12 Сполука за п 11, у якій J означає $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$
 13 Сполука за п 7, у якій К означає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$
 14 Сполука за п 13, у якій К означає OCH_3
 15 Сполука за п 7, у якій G означає водень
 16 Сполука за п 12, у якій
 D означає $-\text{C}(\text{O})-$,
 Е означає кисень,
 К означає OCH_3 , і
 G означає водень
 17 Сполука за п 7, у якій J означає R^2
 18 Сполука за п 17, у якій Е означає кисень
 19 Сполука за п 17, у якій J означає R^2 , заміщений R^4
 20 Сполука за п 19, у якій R^4 означає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$
 21 Сполука за п 17, у якій К означає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$
 22 Сполука за п 21, у якій К означає OCH_3
 23 Сполука за п 17, у якій
 D означає $-\text{C}(\text{O})-$,
 Е означає кисень,
 К означає OCH_3 , і
 G означає водень
 24 Похідні сечовини формули



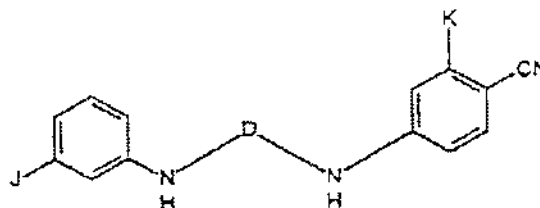
- у якій К вибирають із R^1 і R^4 ,
 B' має значення, зазначені в пункті 5, і
 D, R^1 і R^4 незалежно один від одного мають значення, зазначені в пункті 1
 25 Сполука за п 24, у якій D означає $-\text{C}(\text{O})-$
 26 Сполука за п 24, у якій B' є моноциклічним ароматичним кільцем, заміщеним 1-2 замісниками, вибраними з групи, що включає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, та $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$
 27 Сполука за п 27, у якій B' є моноциклічним ароматичним кільцем, заміщеним 1-2 замісниками, вибраними з групи, що включає $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, та $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$
 28 Сполука за п 24, яку вибирають із групи, що включає такі сполуки з наведеної нижче таблиці IIB

Таблиця IIB

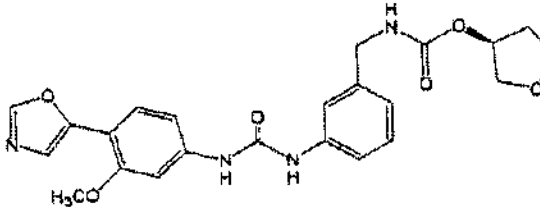


№	Q ₁	Q ₃
163	Cl	N(Me)(Ac)
164	OMe	N(Me)(Ac)
165	SMe	$\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(3\text{S})$ -тетрагидрофураніл
166	$\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$	N(Me)(Ac)
167	OMe	N(Me)(Ac)
168	SMe	$\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(3\text{S})$ -тетрагидрофураніл

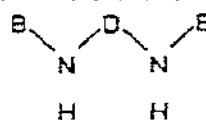
- 29 Сполука за п 24, у якій К означає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$
 30 Сполука за п 29, у якій К означає OCH_3
 31 Похідні сечовини формули



- у якій
 D вибирають із $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{S})$ і $\text{S}(\text{O})_2$,
 К вибирають із R^1 , R^4 , і
 J вибирають із R^1 , R^2 і R^4
 32 Сполука за п 31, у якій D означає $-\text{C}(\text{O})-$
 33 Сполука за п 31, у якій J означає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$
 34 Сполука за п 31, у якій К означає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$
 35 Сполука за п 34, у якій К означає OCH_3
 36 Похідна сечовини, що має формулу



- 37 Фармацевтична композиція, що містить
 а) сполуку формули



- у кількості, достатній для інгбування активності IMPDH,
 де B і D мають значення, зазначені в пункті 1,
 б) додатковий лікарський засіб, що вибирають з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин,
 с) фармацевтично прийнятний ад'ювант
 38 Композиція за п 37, у якій у згаданій сполуці принаймні один B має принаймні перший замісник і де цей перший замісник є R^5
 39 Фармацевтична композиція, що містить
 а) сполуку за п 36 у кількості, достатній для інгбування активності IMPDH, і
 б) фармацевтично прийнятний ад'ювант
 40 Фармацевтична композиція за п 39, що містить додатковий лікарський засіб, вибраний з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин
 41 Фармацевтична композиція, що містить
 а) сполуку за будь-яким із пунктів 5-23 у кількості, достатній для інгбування активності IMPDH, і
 б) фармацевтично прийнятний ад'ювант
 42 Фармацевтична композиція за п 41, що містить додатковий лікарський засіб, вибраний з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, про-

тигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають проліферації судин

43 Фармацевтична композиція, що містить

а) сполуку за будь-яким із пунктів 24-30 у кількості, достатній для інгибування активності IMPDH, і

б) фармацевтично прийнятний ад'ювант

44. Фармацевтична композиція за п. 43, що містить додатковий лікарський засіб, вибраний з імуносупресорів, протипухлинних засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають проліферації судин.

45 Фармацевтична композиція, що містить

а) сполуку за будь-яким із пунктів 31-35 у кількості, достатній для інгібуння активності IMPDH.

b) фармацевтично прийнятний ад'ювант

46 Фармацевтична композиція за п 45, що містить додатковий лікарський засіб, вибраний з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають проліферації судин

47. Спосіб лікування або профілактики IMPDH-опосередкованих захворювань у ссавця, при якому вводять зазначеному ссавцеві композицію за п. 37.

48. Спосіб за п. 47, в якому цей спосіб застосовують для пригнічення імунної реакції і в якому зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є імуносупресором.

49. Спосіб за п. 48, де зазначене IMPDH-опосередковане захворювання є аутоімунним порушенням.

50 Спосіб за п 47, де IMPDH-опосередковане захворювання є вірусним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є антивірусним засобом

51 Спосіб за п. 47, де IMPDH-опосередковане захворювання є судинним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є засобом, що перешкоджає проліферації судин

52 Спосіб за п. 47, де IMPDH-опосередковане захворювання є раком і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протираковим засобом.

53. Спосіб за п. 47, де IMPDH-опосередковане заховрювання є запальним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протизапальним засобом

54 Спосіб лікування або профілактики IMPDH-опосередкованих захворювань у ссавця, при якому вводять зазначеним ссавцям композицію за п. 39

55 Спосіб за п. 54, де зазначена композиція додатково містить лікарський засіб, що вибирається з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин

56. Спосіб за п. 54 чи 55, який застосовують для пригнічення імунної реакції в якому зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використується, є імуносупресором

57 Спосіб за п 56, де зазначене IMPDH-опосередковане захворювання є аутоімунним порушенням

58 Спосіб за п 54 чи 55, де IMPDH-опосередковане захворювання є вірусним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є антивірусним засобом

59 Спосіб за п 54 чи 55, де IMPDH-опосередковане захворювання є судинним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є засобом, що перешкоджає пперпроліферації судин

60 Спосіб за п 54 чи 55, де IMPDH-опосередковане захворювання є раком і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протираковим засобом

61. Спосіб за п. 54 чи 55, де IMPDH-опосередковане захворювання є запальним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протизапальним засобом.

62. Спосіб лікування або профілактики ІМРДН-опосередкованих захворювань у ссавця, який включає стадію введення зазначеним ссавцям композиції за п. 41

63 Спосіб за п. 62, де зазначена композиція додатково містить лікарський засіб, що вибирається з імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин

64 Спосіб за п 62 чи 63, який застосовують для пригнічування імунної реакції і в якому зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використований, є імуносупресором

65 Спосіб за п 64, де зазначене IMPDH-опосередковане захворювання є аутоімунним порушенням

66 Спосіб за п 62 чи 63, де IMPDH-опосередковане захворювання є вірусним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є антивірусним засобом

67 Спосіб за п 62 чи 63, де IMPDH-опосередковане захворювання є судинним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є засобом, що перешкоджає гіперпроліферації судин

68 Спосіб за п 62 чи 63, де IMPDH-опосередковане захворювання є раком і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протираковим засобом

69 Спосіб за п 82 чи 63, де IMPDH-опосередковане захворювання є запальним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протизапальним засобом

70 Спосіб лікування або профілактики IMPDH-опосередкованих захворювань у ссавця, при якому вводять зазначеним ссавцям композицію за п. 43

71. Спосіб за п. 70, де зазначена композиція додатково містить лікарський засіб, що вибирають з імуносупресорів, протипухлинних засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин

72 Спосіб за п 70 чи 71, який застосовують для пригнічування імунної реакції і в якому зазначений

додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є імуносупресором

73 Спосіб за п 72, де зазначене IMPDH-опосередковане захворювання є аутоімунним порушенням

74 Спосіб за п 70 чи 71, де IMPDH-опосередковане захворювання є вірусним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є антивірусним засобом

75 Спосіб за п 70 чи 71, де IMPDH-опосередковане захворювання є судинним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є засобом, що перешкоджає гіперпроліферації судин

76 Спосіб за п 70 чи 71, де IMPDH-опосередковане захворювання є раком і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протираковим засобом

77 Спосіб за п 70 чи 71, де IMPDH-опосередковане захворювання є запальним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протизапальним засобом

78 Спосіб лікування або профілактики IMPDH-опосередкованих захворювань у ссавця, який включає стадію введення зазначеним ссавцем композиції за п 45

79 Спосіб за п 78, де зазначена композиція додатково містить лікарський засіб, що вибирають з

імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин

80 Спосіб за п 78 чи 79, який застосовують для пригнічення імунної реакції і в якому зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є імуносупресором

81 Спосіб за п 80, де зазначене IMPDH-опосередковане захворювання є аутоімунним порушенням

82 Спосіб за п 78 чи 79, де IMPDH-опосередковане захворювання є вірусним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є антивірусним засобом

83 Спосіб за п 78 чи 79, де IMPDH-опосередковане захворювання є судинним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є засобом, що перешкоджає гіперпроліферації судин

84 Спосіб за п 78 чи 79, де IMPDH-опосередковане захворювання є раком і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протираковим засобом

85 Спосіб за п 78 чи 79, де IMPDH-опосередковане захворювання є запальним захворюванням і зазначений додатковий лікарський засіб, якщо він використовується, є протизапальним засобом

Цей винахід відноситься до нового класу сполук, що інгібують інозин-5'-монофосфат-дегідрогеназу (IMPDH) Цей винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки Сполуки і фармацевтичні композиції по цьому винаходу ефективно інгібують активність ферменту IMPDH, тому їх можна успішно використовувати як лікарські засоби для лікування хвороб, опосередкованих ферментом IMPDH Цей винахід відноситься також до засобів інгібування активності IMPDH за допомогою сполук по цьому винаходу і споріднених сполук

Синтез нуклеотидів в організмі необхідний для розподілу і реплікації клітин Синтез нуклеотидів у ссавців відбувається відповідно до одного із двох способів синтезу *de novo* і використання наявних нуклеотидів, причому для клітин різних типів ці способи характерні в різному ступені

Інозин 5'-монофосфат-дегідрогеназа (IMPDH, EC 1.1.1.205) є ферментом, що має безпосереднє відношення до синтезу *de novo* гуанозиннуклеотидів IMPDH каталізує NAD-залежне окислювання (NAD - нікотинамід-аденин-динуклеотид) інозин-5'-монофосфата (IMP) у ксантозин-5'-монофосфат (XMP) (Jackson R. C. et al, Nature, 256, pp 331-333, (1975))

IMPDH часто зустрічається у еукаріотидів, бактерій і найпростіших [Y. Natsumeda & S. F. Carr, Ann. N. Y. Acad., 696, pp 88-93 (1993)] Амінокислотні послідовності прокаріотичних форм на 30-40% ідентичні ферменту людини Незалежно від виду

цей фермент діє відповідно до заданої послідовності реакцій по зв'язуванню субстрату і кофактора і виділенню продукту Спочатку IMP зв'язується з ферментом LMPDH, після чого відбувається зв'язування кофактора NAD Потім із продукту визволяється відновлений кофактор, NADH із наступним звільненням продукту XMP [S. F. Carr et al, J. Biol. Chem., 268, pp 27286-90 (1993), E. W. Holmes et al, Biochim. Biophys. Acta, 364, pp 209-217 (1974)] Цей механізм відрізняється від механізму синтезу більшості інших відомих NAD-залежних дегідрогеназ, що або характеризуються довільним порядком приєднання субстрату, або потребують зв'язування NAD перед зв'язуванням субстрату

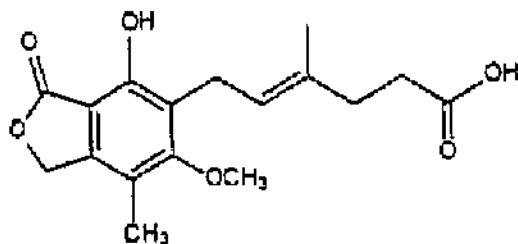
Ідентифіковані і досліджувані дві ізоформи IMPDH людини, що відомі як тип I і тип II [F. R. Collier and E. Huberman, J. Biol. Chem., 263, pp 15789-15792, (1988), Y. Natsumeda et al, J. Biol. Chem., 265, pp 5292-5295, (1990)] Кожна ізоформа складається з 514 амінокислот, послідовності яких ідентичні на 84% Як ізоформа типу I, так і ізоформа типу II ферменту IMPDH створюють активні тетрамери в розчині з молекулярною масою субъединиці 56 кДа [Y. Yamada et al, Biochemistry, 27, pp 2727-2745 (1988)]

Синтез *de novo* гуанозиннуклеотидів, а отже й активність ферменту IMPDH мають особливо важливе значення для B і T-лімфоцитів Ці клітини в набагато більший ступені залежать від синтезу *de novo*, ніж від використання наявних нуклеотидів для одержання нуклеотидів у достатній кількості

для ініціювання проліферативної реакції на мітоген або антиген [A. C. Allison et al, *Lancet* II, 1179, (1975) і A. C. Allison et al, *Ciba Found Symp*, 48, 207, (1977)] Таким чином, фермент IMPDH здається дуже привабливим з погляду виборчого інгібування імунної системи, що не спричиняє за собою придушення проліферації інших клітин.

Імунопригнічення досягається шляхом інгібування цілого ряду ферментів, включаючи, наприклад, кальцінеурин-фосфатазу (інгібується циклоспорином і FK-506), дигідрооротат-дегідрогеназу, фермент, що бере участь у біосинтезі піримідинів (інгібується лефлуномідом і бреквінаром), FRAP-кіназу (інгібується рапаміцином), білок теплового шоку hsp70 (інгібується деоксиспергуаліном) [Див. B. D. Kahan, *Immunological Reviews*, 136, pp 29-49 (1993), R. E. Morris, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 12(6), pp S275-S286(1993)]

Інгібітори IMPDH також відомі. У патентах США №5380879 і №5444072 і в публікаціях PCT WO 94/01105 і WO 94/12184 описується мікофенольна кислота (MPA), деякі її похідні і їхнє застосування як сильнодіючих, що не мають аналогів, оборотних інгібіторів ферменту IMPDH людини типу I ($K_i=33\text{нМ}$) і типу II ($K_i=9\text{нМ}$). Встановлено, що мікофенольна кислота блокує реакцію В і Т-клітин на мітоген або антиген [A. C. Allison et al, *Ann N Y Acad Sci*, 696, 63, (1993)]



Мікофенольна кислота

Імуносупресори, такі як мікофенольна кислота, є ефективними лікарськими засобами, що перешкоджають відторгненню трансплантату і дозволяють лікувати аутоімунні порушення [R. E. Morris, *Kidney Intl*, 49, Suppl 53, S-26, (1996)] Проте мікофенольна кислота має небажані фармакологічні властивості, такими як шлунково-кишкова токсичність і погана біологічна доступність [L. M. Shaw, et al *Therapeutic Drug Monitoring*, 17, pp 690-699, (1995)]

Аналоги нуклеозидів, такі як тіазофуридин, рибавірин і мізорибін, також інгібують IMPDH [L. Hedstrom, et al, *Biochemistry*, 29, pp 849-854 (1990)] Ці сполуки, що є конкурентними інгібіторами IMPDH, характеризуються недостатньою специфічністю у відношенні цього ферменту.

Встановлено, що мікофенолят-мофетил, проліки, що швидко визволяє вільну мікофенольну кислоту *in vivo*, запобігає гострому відторгненню ниркового аллотрансплантату після трансплантації нирки [L. M. Shaw, et al, *Therapeutic Drug Monitoring*, 17, pp 690-699, (1995), H. M. Sollinger, *Transplantation*, 60, pp 225-232, (1995)] Проте деякі клінічні дослідження вказують на обмежений терапевтичний потенціал цього лікарського засобу [L. M. Shaw, et al, *Therapeutic Drug Monitoring*, 17, pp 690-699, (1995)] Мікофенольна кислота

швидко перетворюється в ході обміну речовини *in vivo* у глюкуронід [A. C. Allison and E. M. Euqui, *Immunological Reviews*, 136, pp 5-28 (1993)] Потім відбувається рециркуляція цього глюкуроніда в печінці, що викликає накопичення мікофенольної кислоти в шлунково-кишковому тракті, де вона не спроможна робити інгібуючу дію на імунну систему. Це значно послабляє дію цього лікарського засобу *in vivo* і в той же час збільшує небажані шлунково-кишкові побічні ефекти.

Крім того, відомо, що фермент IMPDH бере участь в інших обмінних процесах. Підвищена активність IMPDH проявляється у швидкій проліферації ліній лейкозних клітин і інших ліній пухлинних клітин, що вказує на необхідність впливу на IMPDH у процесі протиракової і імуносупресивної хіміотерапії [M. Nagai et al, *Cancer Res*, 51, pp 3886-3890, (1991)] Як відомо, IMPDH бере участь у проліферації клітин гладких м'язів, із чого випливає, що інгібітори IMPDH, такі як мікофенольна кислота або рапаміцин, можуть ефективно перешкоджати виникненню рестеноза або інших гіперпроліферативних судинних захворювань [C. R. Gregory et al, *Transplantation*, 59, pp 655-661 (1995), публікація PCT WO 94/12184 і публікація PCT WO 94/01105]

Крім цього, фермент IMPDH бере участь у реплікації вірусів деяких ліній вірусних клітин [S. F. Carr, *J Biol Chem*, 268, pp 27286-27290 (1993)] Аналогічно лініям лімфоцитів і пухлинних клітин у процесі реплікації вірусів набагато важніше синтез *de novo*, ніж використання наявних нуклеотидів.

В даний час досліджується можливість використання такого інгібітору IMPDH, як рибавірин, для лікування інфекційних захворювань, що викликаються вірусом Гепатита-С (HCV) і вірусом Гепатита-В (HBV). Рибавірин посилює тривалу дію інтерферону при лікуванні хвороб, що викликаються вірусами HBV і HCV. Проте лікувальний потенціал рибавірина обмежений недостатньо тривалою дією в процесі монотерапії і високою клітинною токсичністю.

Таким чином, існує необхідність у сильнодіючих інгібіторах IMPDH із поліпшеними фармакологічними властивостями. Такі інгібітори повинні мати високий лікувальний потенціал у якості імуносупресорів, протиракових засобів, лікарських засобів, що перешкоджають гіперпроліферації клітин судин, протизапальних засобів, протигрибкових засобів, антипсоріатичних і антивірусних засобів.

Стислий виклад суті винаходу

Цей винахід відноситься до сполук і їх фармацевтичне прийнятних похідних, що є ефективними інгібіторами IMPDH. Ці сполуки можна використовувати окремо або в сполученні з іншими терапевтичними або профілактичними засобами, такими як антивірусні засоби, протизапальні засоби, антибіотики і імуносупресори, для лікування або профілактики відторгнення трансплантату й аутоімунних порушень. Крім того, ці сполуки, які використовують окремо або в сполученні з іншими лікарськими засобами, є ефективними терапевтичними і профілактичними антивірусними, протипухлинними, протираковими і протизапальними засобами, протигрибковими засобами і засобами

для антипсоріатичної імунопресивної хіміотерапії і лікування рестеноза

Цей винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять сполуки по цьому винаходу, а також до багатокomпонентних композицій, що містять поряд із Імуносупресором додаткові сполуки, що інгібують IMPDH. Об'єктом цього винаходу є методи застосування сполук по цьому винаходу, а також інших споріднених сполук для інгібування IMPDH.

Сполуки по цьому винаходу, а також сполуки, використовувані при здійсненні способів по цьому винаходу, характеризуються іншими особливостями обміну речовин у порівнянні з мікофенольною кислотою і її похідними. Завдяки цим відмінностям способи по цьому винаходу і сполуки, використовувані при їхньому здійсненні, мають переваги як лікарські засоби для лікування IMPDH-опосередкованих хвороб. До таких переваг відносяться загальний сприятливий лікувальний вплив і зменшення шкідливих побічних ефектів.

Наданий нижче докладний опис винаходу дає більш глибоке розуміння цього винаходу. У цьому описі винаходу використовуються такі аббревіатури:

Позначення	Реагент або фрагмент
Ac	ацетил
Me	метил
Et	етил
Bn	бензил
GDI	карбонілдімідазол
DIEA	діізопропілетиламін
DMAP	диметиламінопіридин
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіміда
EtOAc	етилацетат
THF	тетрагідрофуран

У описі винаходу використані такі терміни:

За винятком особо обговорених випадків терміни " SO_2 " і " S(O)_2 " означають сульфон або похідні сульфону (тобто бічні групи, приєднані до S), а не складний ефір сульфінкової кислоти.

Термін "галоген" означає радикал фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "імуносупресор" означає сполуки або лікарський засіб, що пригнічує імунну реакцію. Прикладами таких засобів є циклоспорин А, FK506, рапаміцин, лефлуномід, деоксиспергуалін, преднізон, азатиоприн, мікофенолат-мофетил, OKT3, АТАG, інтерферон і мізорибін.

Термін "інтерферон" означає усі форми інтерферонів, включаючи альфа-, бета- і гамма-форми, але не обмежується ними.

IMPDH-опосередкованими захворюваннями є будь-які хвороби, у процесі яких фермент IMPDH регулює метаболічний шлях. Прикладами IMPDH-опосередкованих захворювань є відторгнення трансплантату й аутоімунні порушення, такі як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, юнацький діабет, астма, запалення кишечника, запальні захворювання, рак, вірусні і судинні захворювання.

Сполуки, композиції і методи їх застосування по цьому винаходу, наприклад, можна використовувати для лікування відторгнення трансплантату

(наприклад, нирки, печінки, серця, легені, підшлункової залози (інсулоцити), кісткового мозку, роговиці, аллотрансплантатів тонкої кишки і шкіри, а також ксе-нотрансплантатів клапанів серця) і аутоімунних порушень, таких як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, юнацький діабет, астма, запалення кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), вовчак, діабет, міастенія, псоріаз, дерматит, екзема, себорея, запалення легенів, урет, гепатит, базедова хвороба, тиреоїдит, синдром Бехчета або Шегрена (сухість очей і рота), перніціозна або Імуногемолітична анемія, ідіопатична недостатність надниркової залози, пліурит, пандулярний аутоімунний синдром, гломерулонефрит, склеродермія, червоний плоский лишай, витіпго (депігментація шкіри), аутоімунний тиреоїдит, альвеоліт, запальних захворювань, таких як остеоартрит, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астма і респіраторний дистрес-синдром дорослих, а також для лікування злоякісних і доброякісних пухлин, таких як тверді пухлини, лімфоми і лейкози, судинних захворювань, таких як рестеноз, стеноз і артеріосклероз, і захворювань, пов'язаних із реплікацією ДНК і РНК вірусів, таких як ретровірусні захворювання і герпес.

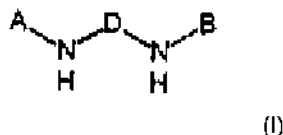
Крім того, відомо, що ферменти IMPDH присутні в бактеріях і можуть регулювати їхній ріст. У зв'язку з цим сполуки і композиції, що є інгібіторами IMPDH, а також методи їх застосування можуть бути корисні для лікування або профілактики бактеріальних інфекцій при використанні окремо або в сполученні з іншими антибіотиками.

Термін "лікування" означає зняття симптомів визначеного захворювання у нужденного суб'єкта або поліпшення стану, що викликається визначеним захворюванням. Термін "нужденний суб'єкт" означає будь-якого ссавця, включаючи людину.

Термін "тіокарбамати" означає сполуки, що містять функціональну групу $\text{N-SO}_2\text{-O}$.

Терміни "HBV", "HCV" і "HGV" означають відповідно вірус Гепатита-В, вірус Гепатита-С і вірус Гепатита-Г.

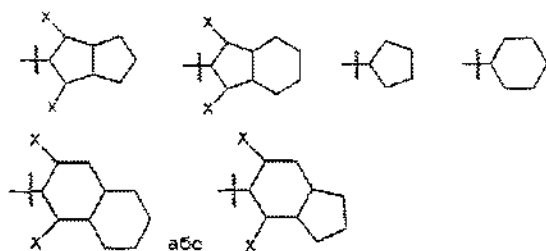
Відповідно до одного варіанта здійснення цей винахід передбачає методи пригнічення активності IMPDH у ссавців, що включають стадію введення зазначеному ссавцеві сполуки формули I



у якій

A вибирають із $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом або з $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенілу або алкінілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, при цьому A може мати до 2 заступників, причому перший із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 або R^3 і другий із зазначених заступників, якщо він є, є R^1 .

B позначає насичену, ненасичену або частково насичену мо-ноциклічну або бициклічну кільцеву систему, що можливо має до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, що вибираються із сполук, виражених формулами



де кожний X позначає кількість атомів водню, необхідних для досягнення потрібної валентності, при цьому B може мати до 3 заступників, причому перший із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 , R^2 , R^4 або R^5 , другий із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 або R^4 , і третій із зазначених заступників, якщо він є, є R^1 , і D вибирають із C(O), C(S) або S(O)₂.

де кожний R^1 незалежно від інших вибирають із 1/2-метилendioкси, 1/2-етилendioкси, R^6 або $(CH_2)_n-Y$, де n дорівнює 0, 1 або 2 і Y вибирають із галогену, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, BiH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ або OR⁶.

кожний R^2 незалежно від інших вибирають із (C₁-C₄) алкилу з прямим або розгалуженим ланцюгом або (C₂-C₄) алкенілу або алкінілу з прямими або розгалуженими ланцюгами, при цьому кожний R^2 може мати до 2 заступників, причому перший із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 , R^4 і R^5 , і другий із зазначених заступників, якщо він є, є R^1 .

R^3 вибирають із моноциклічної або біциклічної кільцевої системи з 5-6 членами у кільці, що може мати до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, і де група CH₂, суміжна з будь-яким із зазначених гетероатомів N, O або S, може бути заміщена C(O), при цьому кожний R^3 може мати до 3 заступників, причому перший із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 , R^2 , R^4 або R^5 , другий із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 або R^4 , і третій із зазначених заступників, якщо він є, є R^1 .

кожний R^4 незалежно від інших вибирають із OR, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, SR⁶, SR⁵, S(O)R⁵, S(O)R⁶, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂NR⁶R⁸, SO₃R⁶, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NC(O)C(O)R⁶, NC(O)C(O)R⁵, NC(O)C(O)OR⁵, NC(O)C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R¹, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁶R⁸, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁶R⁸, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂ і P(O)(OR⁶)₂.

кожний R^5 позначає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з 5-6 членами у кільці, що може мати до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, і де група CH₂, суміжна з зазначеними гетероатомами N, O або S, може бути заміщена C(O), при цьому кожний R^5 може мати до 3 заступників, кожний із яких, якщо він є, є R^1 .

кожний R^6 незалежно від інших вибирають із H, (C₁-C₄) алкилу з прямим або розгалуженим ланцюгом або (C₂-C₄) алкенілу з прямим або розгалу-

женим ланцюгом, при цьому кожний R^6 може мати заступника, що є R^1 .

R^7 позначає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему з 5-6 членами у кільці, що може мати до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, і де група CH₂, суміжна з зазначеними гетероатомами N, O або S, може бути заміщена C(O), при цьому кожний R^7 може мати до 2 заступників, що незалежно друг від друга вибирають із H, (C₁-C₄) алкилу з прямим або розгалуженим ланцюгом, (C₂-C₄) алкенілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, 1,2-метилendioкси, 1,2-етилendioкси або $(CH_2)_n-Z$, де n дорівнює 0, 1 або 2 і Z вибирають із галогену, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S (C₁-C₄) алкилу, SO (C₁-C₄) алкилу, SO₂(C₁-C₄) алкилу, NH₂, NH(C₁-C₄) алкилу, N (C₁-C₄) алкилу 2, N((C₁-C₄) алкилу) R^8 , COOH, C(O)O(C₁-C₄) алкилу або O(C₁-C₄) алкилу, і

R^8 позначає амінозахисну групу, і де будь-який атом вуглецю в будь-якому A, R^2 або R^6 може бути замінений O, S, SO, SO₂, NH або N(C₁-C₄) алкілом.

Термін "заміщений" означає заміну одного або декількох водневих радикалів у даній формулі радикалом, що вибирається з зазначеної групи. У тих випадках, коли декілька водневих радикалів можуть бути замінені заступником, що вибирається з одної і тієї ж зазначеної групи, зазначені заступники можуть бути однаковими або різними в будь-якому положенні.

Термін "моноциклічна або біциклічна кільцева система з 5-6 членами у кільці" означає 5- або 6-членні моноциклічні кільця і 8-, 9- і 10-членні біциклічні кільцеві структури, у котрих кожний зв'язок у кільці може мати будь-який ступінь насиченості, тобто є хімічно конденсуємою. При наявності заступників у таких структурах ці заступники можуть знаходитися в будь-якому положенні кільцевої системи, за винятком особо обговорених випадків.

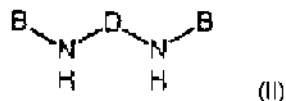
Як зазначено, такі кільцеві системи можуть мати до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S. Ці гетероатоми можуть заміняти будь-які атоми вуглецю в цих кільцевих системах доти, поки отримана сполука залишається хімічно стабільною.

Термін "де кожний X позначає кількість атомів водню, необхідних для досягнення потрібної валентності" означає, що X може позначати 0, 1 або 2 атома водню, у залежності від атома у кільці, до якого приєднаний X (C, N, O або S), значення двох суміжних атомів у кільці і характеру зв'язків між атомами у кільці, до якого приєднаний X, і двома суміжними атомами у кільці (простий, подвійний або потрійний зв'язок). Як правило, це визначення виключає зі значень X усі заступники, що не є воднем.

Термін "амінозахисна група" означає прийнятну хімічну групу, що може бути приєднана до атому азоту. Термін "захиснений" означає, що зазначена функціональна група приєднана до прийнятної хімічної групи (захисна група). Приклади прийнятних амінозахисних груп і інших захисних груп наведені в книгах T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991), L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994), L. Paquette, ed.

Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), і зазначені в прикладах конкретних сполук, використовуваних у цьому винаході

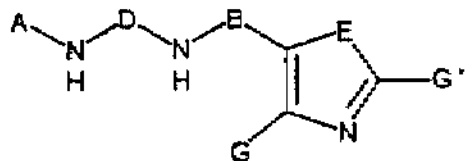
Відповідно до іншого варіанта здійснення цей винахід передбачає методи інгібування IMPDH у ссавців за допомогою введення нужденному суб'єкту сполуки формули (II)



де В і D мають зазначені вище значення

Більш переважно, коли при здійсненні способів із використанням сполук формул (I) або (II), компонент В має від 0 до 2 заступників. Відповідно до альтернативного варіанта здійснення цей винахід передбачає методи інгібування IMPDH у ссавців на основі використання сполук формул (I) або (II), у яких В має принаймні один заступник, що вибирається з групи, що визначається R^5 . У цьому варіанті здійснення винаходу В переважно є моноциклічним ароматичним кільцем, що має принаймні один заступник, що також є моноциклічним ароматичним кільцем

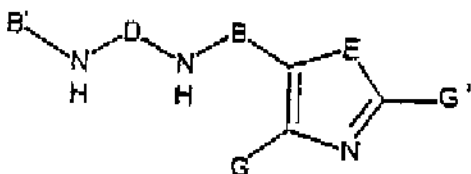
Об'єктом цього винаходу є також сполуки, що ефективно інгібують IMPDH. Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу сполуки, що є інгібіторами IMPDH, мають формулу (III)



(III)

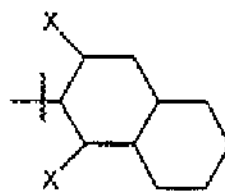
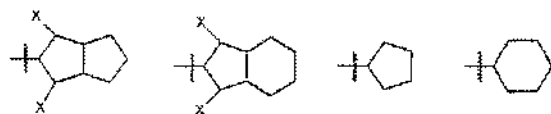
у котрій А, В і D мають зазначені вище значення, Е позначає кисень або сірку і G і G' незалежно друг від друга вибирають із R^1 або водню

Відповідно до альтернативного варіанта здійснення цей винахід передбачає сполуки формули (IV)

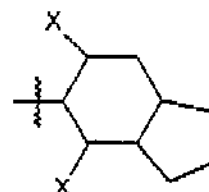


(IV)

у якій В, D, Е, G і G' мають зазначені вище значення й В є насиченою, ненасиченою або частково моноциклічною або біциклічною кільцевою системою, що має до 4 гетероатомів, що вибираються з N, O або S, яку вибирають із сполук, виражених формулами



або

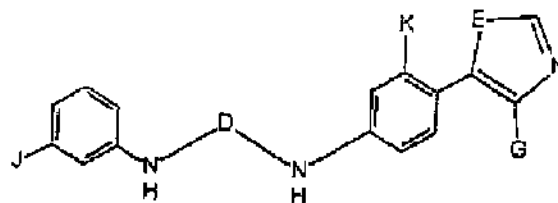


де кожний X позначає кількість атомів водню, необхідних для досягнення потрібної валентності, і В' може мати до 3 заступників, причому перший із зазначених заступників, якщо він є,

вибирають із R^1 , R^2 , R^4 або R^5 , другий із зазначених заступників, якщо він є, вибирають із R^1 або R^4 , і третій із зазначених заступників, якщо він є, є R^1 , X, R^1 , R^2 , R^4 і R^5 мають зазначені вище значення

У обсяг даного винаходу не входять сполуки формули (IV), у котрій В і В' одночасно позначають незаміщений феніл, і сполуки, у яких В є незаміщеним фенілом і В' є трихлор-, трибром-або трифторфенілом

У сполуках формули (IV) В і В' переважно є фенільними групами, що мають принаймні по одному заступнику. Ці сполуки виражені формулою (V)



(V)

у котрій К вибирають із R^1 або R^4 і J вибирають із R^1 , R^2 або R^4

Превага віддається сполуці формули (V), у котрій D позначає $-\text{C}(\text{O})-$, Е позначає кисень, J позначає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, переважно $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, більш переважно $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ і найбільше переважно $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, К позначає $(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, переважно OCH_3 (тобто n дорівнює 0, Y є OR^6 і R^6 позначає CH_3), і G позначає водень. Більш кращими сполуками формули (V) є сполуки, у котрих

Е позначає кисень,

J позначає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$,

К позначає $(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, і

G позначає водень

Ще більш кращими сполуками формули (V) є сполуки, у яких

D позначає $-\text{C}(\text{O})-$,

Е позначає кисень,

J позначає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$,

К позначає OCH_3 , і

G позначає водень

Найбільше кращими є сполуки, у котрих J позначає $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$

Іншими кращими сполуками є сполуки формули V, у котрій J позначає R^2 , D позначає $-\text{C}(\text{O})-$, Е позначає кисень, J позначає R^2 , заміщений R^4 , причому R^4 переважно є $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ або $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, більш переважно $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, ще більш переважно $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ і найбільше переважно $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-3$ -тетрагідрофуранілом, К позначає

$(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, переважно OCH_3 , G позначає водень, а також сполуки, у яких

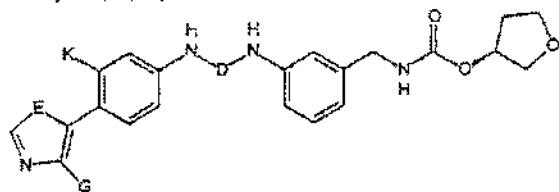
D позначає $-\text{C}(\text{O})-$,

E позначає кисень,

K позначає OCH_3 , і

G позначає водень

Альтернативно іншими кращими сполуками є сполуки формули VI

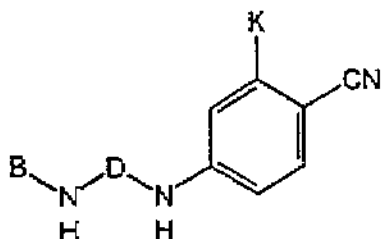


VI

а також сполука формули VI, у якій K позначає OCH_3 і сполука формули VI, у котрій G позначає водень

Відповідно до альтернативного варіанта здійснення цей винахід передбачає сполуку формули V, у якій K вибирають із R^1 або R^4 і J вибирають із R^1 , R^2 , R^4 і R^9 , де R^1 , R^2 і R^4 мають зазначені вище значення і R^9 незалежно від інших вибирають із $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом або $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ алкенілу або алкінілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, при цьому кожний R^9 може мати до 2 заступників, що вибираються з $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, де R^6 має зазначені вище значення і R^{10} вибирають із $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що може мати до двох заступників, що вибираються з NR^6R^8 , SR^6 , SO_2R^6 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-SR}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^6$ і OR^6 , де n, R^6 і R^8 мають зазначені вище значення

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу кращими сполуками є сполуки формули VII

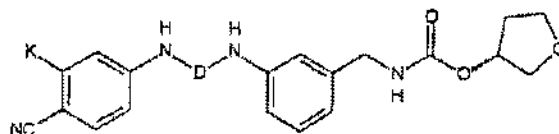


у якій K вибирають із R^1 і R^4 , B, R^1 і R^4 мають зазначені вище значення, і D вибирають із $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{S})$ або $\text{S}(\text{O})_2$

Більш кращими сполуками формули VII є сполуки, у котрих D позначає $-\text{C}(\text{O})-$, B позначає моноциклічне ароматичне кільце, яке заміщене 1-2 заступниками, що вибираються з групи, що включає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ і $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, B позначає моноциклічне ароматичне кільце, заміщене 1-2 заступниками, що ви-

бираються з групи, що включає $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ і $\text{CH}_2\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, моноциклічне ароматичне кільце, заміщене $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$, моноциклічне ароматичне кільце, заміщене $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-3$ -тетрагідрофурилом, і K позначає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$ і OCH_3 , а також сполуки, у яких B позначає моноциклічне ароматичне кільце, заміщене $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-3$ -тетрагідрофурилом, і K позначає OCH_3

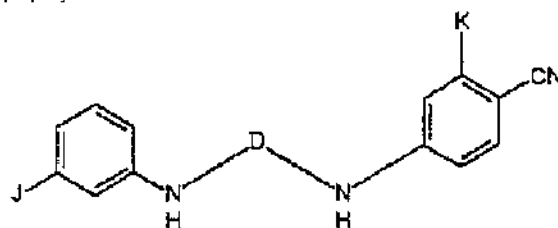
Альтернативно іншими кращими сполуками по цьому винаходу є сполуки формули VIII



VIII

у якій K вибирають із R^1 і R^4 , де R^1 і R^4 мають зазначені вище значення, D вибирають із $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{S})$ або $\text{S}(\text{O})_2$

Ще одним об'єктом даного винаходу є сполуки формули IX



IX

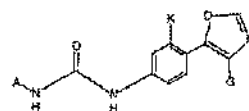
D вибирають із $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{S})$ і $\text{S}(\text{O})_2$,

K вибирають із R^1 і R^4 , і J вибирають із R^1 , R^2 і R^4

Більш кращими сполуками формули IX є сполуки, у котрих D позначає $-\text{C}(\text{O})-$, J позначає $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ і $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, K позначає $(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$ і OCH_3 , а також сполуки, у яких K позначає OCH_3 і J позначає $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$

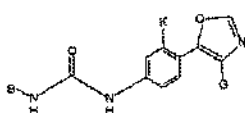
У таблицях IA, IB і IIB приведені конкретні кращі сполуки по цьому винаходу і кращі сполуки, використовувани в композиціях і при здійсненні способів по цьому винаходу

Таблиця IA



В	G	K	A
1	H	H	бензил

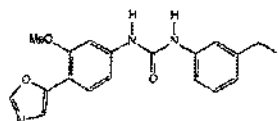
Таблиця IV



№	Q	K	B'
2	H	H	3-метоксифеніл
3	H	H	3-тієніл
4	H	H	3,4-дифторфеніл
5	H	H	2,5-диметоксифеніл
6	H	H	3-метилтієніл
7	H	H	3-бромфеніл
8	H	H	3-ціанофеніл
9	H	H	2-трифторметил-4-хлорфеніл
10	H	H	2-метил-3-хлорфеніл
11	H	H	2-метоксифеніл
12	H	H	2-метоксифеніл
13	H	H	3-метоксифеніл
14	H	H	2,5-диметоксифеніл
15	H	H	3-нітрофеніл
16	H	H	4-нітрофеніл
17	H	H	3-метилфеніл
18	H	H	3-трифторметилфеніл
19	H	H	2-трифторметилфеніл
20	H	H	3-фторфеніл
21	H	H	4-феноксифеніл
22	H	H	3-хлорфеніл
23	H	H	3-хлор-4-фторфеніл
24	H	H	3-амінофеніл
25	H	H	3-(тієніл)феніл
26	H	H	3-ацетилфеніл
27	H	H	3-гідроксифеніл
28	H	H	3-піридиніл
29	H	H	4-піридиніл
30	H	H	2-(5-метил)тієніл
31	H	H	2,4-дигідроксифеніл
32	H	H	3-метил-4-нітрофеніл
33	H	H	3-трифторметил-4-нітрофеніл
34	H	H	3-метилфеніл
35	H	H	3-метилфеніл
36	H	H	3-метилфеніл
37	H	H	3-метилфеніл
38	H	H	3-метилфеніл
39	H	H	3-метилфеніл
40	H	H	3-метилфеніл
41	H	H	3-метилфеніл
42	H	H	3-метилфеніл
43	H	H	3-метилфеніл
44	H	H	3-метилфеніл
45	H	H	3-метилфеніл
46	H	H	3-метилфеніл
47	H	H	3-метилфеніл
48	H	H	3-метилфеніл
49	H	H	3-метилфеніл
50	H	H	3-(2-(2-метил)діоксоланіл)феніл
51	H	H	3-амінокарбонілфеніл
52	H	H	3-(3-фураніл)феніл
53	H	H	3-карбоксиметилфеніл
54	H	H	3-метилфеніл
55	H	H	3-метилфеніл
56	H	H	3-метилфеніл
57	H	H	3-метилфеніл
58	H	H	3-метилфеніл
59	H	H	3-метилфеніл
60	H	H	3-метилфеніл
61	H	H	3-метилфеніл
62	H	H	3-метилфеніл
63	H	H	3-метилфеніл
64	H	H	3-метилфеніл
65	H	H	3-метилфеніл
66	H	H	3-метилфеніл
67	H	H	3-метилфеніл
68	H	H	3-метилфеніл
69	H	H	3-метилфеніл
70	H	H	3-метилфеніл
71	H	H	3-метилфеніл
72	H	H	3-метилфеніл
73	H	H	3-метилфеніл
74	H	H	3-метилфеніл
75	H	H	3-метилфеніл
76	H	H	3-метилфеніл
77	H	H	3-метилфеніл
78	H	H	3-метилфеніл
79	H	H	3-метилфеніл
80	H	H	3-метилфеніл
81	H	H	3-метилфеніл
82	H	H	3-метилфеніл
83	H	H	3-метилфеніл
84	H	H	3-метилфеніл
85	H	H	3-метилфеніл
86	H	H	3-метилфеніл
87	H	H	3-метилфеніл
88	H	H	3-метилфеніл
89	H	H	3-метилфеніл
90	H	H	3-метилфеніл
91	H	H	3-метилфеніл
92	H	H	3-метилфеніл
93	H	H	3-метилфеніл
94	H	H	3-метилфеніл
95	H	H	3-метилфеніл
96	H	H	3-метилфеніл

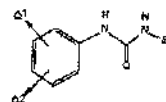
97	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
98	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
99	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
100	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
101	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
102	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
103	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
104	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
105	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
106	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
107	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
108	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
109	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
110	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
111	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
112	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
113	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
114	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл
115	H	3-метоксифеніл	3-(N-метил)трифторацетамідофеніл

21 Таблица 1С



Сполука	L
116	NHC(O)O-трет-бутил
117	NHC(O)O-трет-бутил
118	NHC(O)O-метил
119	NHC(O)O-феніл
120	NHC(O)O-(S)-3-тетрагідрофураніл
121	NHC(O)O-2-піколіл
122	NHC(O)O-(S)-5-оксазолонілметил
123	NHC(O)O-4-карбокситетрагідрофураніл
124	NHC(O)O-2-піколіл
125	NHC(O)O-феніл
126	NHC(O)O-5-(1,3-діоксаніл)
127	NHC(O)O-4-амінофеніл
128	NHC(O)O-2-фураніл
129	NHC(O)O-2-тіобензил
130	NHC(O)O-2-метоксифеніл
131	NHC(O)O-4-тетрагідрофураніл
132	NHC(O)O-циклопентил
133	NHC(O)O-циклопентил
134	NHC(O)O-2-тіобензил
135	NHC(O)O-циклопентил
136	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідрофураніл
137	NHC(O)O-3-піридиніл
138	NHC(O)O-бензил
139	NHC(O)O-3-(трет-бутил)пропіл
140	NHC(O)O-4-тіобензил
141	NHC(O)O-5-тіобензил
142	NHC(O)O-(R,S)-2-піридиніл
143	NHC(O)O-3-(трет-бутил)піридиніл
144	NHC(O)O-(R,S)-3-(2-оксо-4,4-діметил)фураніл
145	NHC(O)O-3-метилтієніл
146	NHC(O)O-4-(2,2-діметил)-1,3-діоксанілметил
147	NHC(O)O-2-тіобензил
148	NHC(O)O-4-(трет-бутил)піридинілметил
149	NHC(O)O-3-(трет-бутил)піридинілметил
150	NHC(O)O-2-тіобензил
151	NHC(O)O-2-тіобензил
152	NHC(O)O-2-(трет-бутил)піридинілметил
153	NHC(O)O-3-піридиніл
154	NHC(O)O-(R,S)-2-тетрагідрофуранілметил
155	NHC(O)O-4-тіобензил
156	NHC(O)O-(R,S)-тетрагідрофуранілметил
157	NHC(O)O-3-метилтієніл
158	NHC(O)O-3-метилтієніл
159	NHC(O)O-2-тіобензил
160	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідрофураніл
161	NHC(O)O-(R,S)-3-тетрагідрофураніл
162	NHC(O)O-3-метоксипропіл

Таблиця IIA

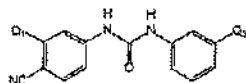


№	Q ¹	Q ²	B
28	3-метоксифеніл	4-метоксифеніл	3-метилфеніл
32	3-нітрофеніл	H	3-метилфеніл
33	4-ціанофеніл	H	3-метилфеніл
34	3-метоксифеніл	4-метоксифеніл	3-бромфеніл
35	3-метоксифеніл	4-метоксифеніл	2-метоксифеніл

Продовження табл. ІІА

Р	Q ¹	Q ²	В
36	3-метокси	4-метокси	3-фторфеніл
37	3-метокси	4-метокси	3-етилфеніл
38	3-метокси	4-метокси	3-метилфеніл
52	3-хлор	4-метокси	3-нітрофеніл
70	4-ціано	3-хлор	3-метилфеніл
87	1-амілаксил	Н	3-метилфеніл
90	3-гідрокси-метил	4-метокси	3-метилфеніл
103	3-(трет-бутоксикарбамойл-метил)	Н	3-(трет-бутоксикарбамойл-метил) феніл

Таблиця ІІВ



Р	Q ₁	Q ₂
163	Cl	N(Me) (Ac)
164	OMe	N(Me) (Ac)
165	SMc	CH ₂ NHC(O)O-(3S)-тетрагідрофураніл
166	S(O) ₂ Me	N(Me) (Ac)
167	OMe	N(Me) (Ac)
168	SMc	CH ₂ NHC(O)O-(3S)-тетрагідрофураніл

Сполуки, приведені в таблиці ІІА, відповідають сполукам формули (II), де один із зазначених компонентів В є фенілом із двома заступниками, Q¹ і Q² Відповідно до формули (II)

Q¹ вибирають із R¹, R², R⁴ або R⁵, і Q² вибирають із R¹ або R⁴

Сполуки по цьому винаходу можуть мати один або декілька асиметричних атомів вуглецю, створюючи рацемати і рацемічні суміші, окремі енантіомери, суміші діастереомерів і окремі діастереомери. Всі ізомерні форми цих сполук входять в обсяг цього винаходу. Кожний стереогенний атом вуглецю може мати R або S конфігурацію.

У обсяг цього винаходу входять тільки такі сполучення заступників і перемінних елементів, що дозволяють одержати стабільні сполуки. Термін "стабільний" відноситься до сполук, що мають достатню стабільність, необхідну для виготовлення лікарських засобів, і зберігають цілісність протягом тривалого періоду часу відповідно до описаних тут завдань даного винаходу (наприклад, лікувальне або профілактичне введення ссавцеві або застосування у афінній хроматографії). Такі сполуки звичайно зберігають стабільність при температурі 40°C або нижче при "відсутності вологи або в інших хімічно активних умовах протягом принаймні одного тижня.

До сполук по цьому винаходу, у тому числі до сполук формул I-IX, відносяться їх фармацевтичне прийнятні похідні або проліки. "Фармацевтичне прийнятна похідна або проліки" означає будь-яку фармацевтичне прийнятну сіль, складний ефір, сіль складного ефіру або іншу похідну сполуку по цьому винаходу, що при введенні реципієнту дає (прямо або побічно) сполуку по цьому винаходу. Особливо кращими похідними і проліками є ті, що збільшують біологічну доступність сполук по цьому винаходу при їхньому введенні ссавцю (наприклад, полегшуючи усмоктування в кров сполук, що вводять перорально) або посилюють надходження вихідної сполуки в біологічні системи (наприклад, у мозок або лімфатичну систему) у порівнянні з ви-

хідними видами. Кращими проліками є похідні, у яких до сполук формул I-IX приєднана група, що збільшує розчинність у воді або активний перенос через стінки кишечника.

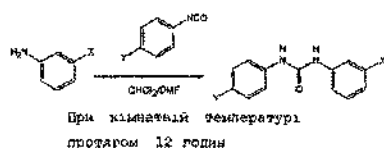
Фармацевтично прийнятні солі сполук по цьому винаходу одержують із фармацевтичне прийнятних неорганічних або органічних кислот і основ. Прикладами прийнятних кислих солей є ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглікоанат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глікогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафтаїнсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тар-трат, тиоціанат, тозилат і ундеканат. Для одержання сполук по цьому винаходу і їх фармацевтичне прийнятних солей приєднання кислоти можна використовувати солі, одержувані з інших кислот, таких як щавлева кислота, що корисні в якості проміжних сполук, хоча самі по собі не є фармацевтичне прийнятними.

Солями, що одержують з прийнятних основ, є солі лужних металів (наприклад, натрію), солі лужноземельних металів (наприклад, магнію), солі амонію і N-(C₁₋₄алкільною)₄⁺ сполуки. Цей винахід передбачає також кватернізацію будь-яких основних груп, що містять азот, аналізованих тут сполук. За допомогою кватернізації можна одержати водорозчинні, маслорозчинні або продукти, що можна диспергувати.

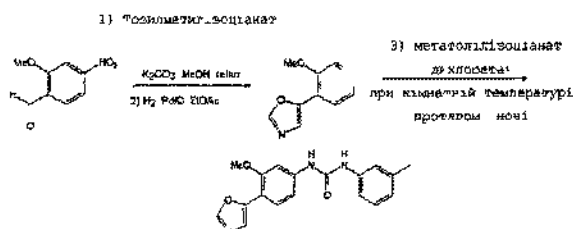
Сполуки по цьому винаходу можна синтезувати відомими методами. Ці сполуки синтезують із легко одержуваних вихідних речовин.

Сполуки формул (1)-(1X), як правило, одержують за допомогою способів, проілюстрованих на загальних схемах синтезу 1-3.

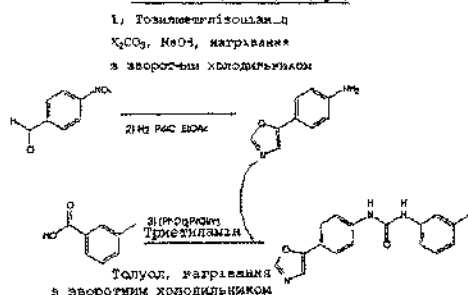
Відповідно до загальної схеми синтезу 1 (див. нижче) X-заміщений анілін піддають взаємодії з Y-заміщеним фенілізоціанатом у стандартних умовах, що дає необхідну сечовину. X і Y можуть позначати один або декілька незалежних заступників (або їх належним чином захищених варіантів), що показані як заступники у кільці, приведені вище для сполук формул I-IX, у будь-якому положенні ароматичного кільця.



Загальна схема синтезу 2



Загальна схема синтезу 3



Відповідно до загальної схеми синтезу 2 (див вище) заміщений бензальдегід (у даному випадку 2-метокси-4-нітрозаміщений бензальдегід) обробляють тозилметилізоціанідом з одержанням оксазола, що відновлюють каталітичною гідрогенізацією з одержанням необхідного аніліна. Взаємодія зазначеного аніліна з ізоціанатом (у даному випадку з мета-топилізоціанатом) у стандартних умовах дає необхідну сечовину.

Альтернативний метод синтезу зображений на загальній схемі синтезу 3 (див вище). Заміщений бензальдегід (у даному випадку 4-нітрозаміщений бензальдегід) перетворюють у відповідний оксазоліланін, як це показано на загальній схемі синтезу 2. Зазначений анілін обробляють заміщеною бензойною кислотою (у даному випадку 3-метилзаміщеною бензойною кислотою) і активатором карбонової кислоти, таким як дифенілфосфорилазид, у стандартних умовах реакції, що дає необхідну сечовину.

Спеціалістам у цій області повинно бути зрозуміло, що приведені вище схеми синтезу не охоплюють усі можливі методи синтезу сполук, розглянутих у даному описі винаходу і визначених у формулі винаходу. Ціком очевидно, що існують інші методи синтезу цих сполук. Крім того, описані вище стадії синтезу можуть бути виконані в іншій послідовності або порядку, що проте дозволяє одержати необхідні сполуки.

Сполуки по цьому винаходу можуть бути змінені шляхом приєднання відповідних функціональних груп із метою посилення окремих біологічних властивостей. Такі модифікації добре відомі і включають зміни, що дозволяють збільшити біоло-

гічне проникнення в яку-небудь біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), доступність при пероральному введенні, розчинність при введенні цих сполук у виді ін'єкцій і змінити обмін речовин і швидкість екскреції.

Нові сполуки по цьому винаходу є чудовими лігандами для IMPDH, тому вони здатні виявляти і інгібувати зазначений фермент. Ступінь інгібування можна виміряти різними методами, у тому числі, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії високого тиску інозин-5'-монофосфат-дегідрогенази (шляхом вимірювання виробітку ферментом ксантозин-5'-монофосфата (XMP) і відновленого нікотинамід-аденін-динуклеотида (NADH) із інозин-5'-монофосфата (IMP) і нікотинамід-аденін-динуклеотида (NAD)) і спектрофотометричних аналізів інозин-5'-монофосфат-дегідрогенази (шляхом вимірювання виробітку ферментом відновленого нікотинамід-аденін-динуклеотида (NADH) із нікотинамід-аденін-динуклеотида (NAD)) [Див С. Montero et al., Clinica Chimica Acta, 238, pp 169-178 (1995)].

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу містять сполуки формул (I), (II) або (VII) або їх фармацевтичне прийнятні солі, додаткові лікарські засоби, що вибираються з імуносупресорів, протипухлинних, антивірусних, протизапальних і протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають проліферації судин, і фармацевтичне прийнятні носії, наповнювачі або розріджувачі. Інші композиції по цьому винаходу містять сполуки формул (III)-(IX) або їх фармацевтичне прийнятні солі і фармацевтичне прийнятні носії, наповнювачі або розріджувачі. Такі композиції можуть також містити додаткові лікарські засоби, що вибираються з імуносупресорів, протипухлинних, антивірусних, протизапальних і протигрибкових засобів, антибіотиків або засобів, що перешкоджають проліферації судин.

Термін "фармацевтичне прийнятний носій або наповнювач" означає носій або наповнювач, що можна вводити нужденному суб'єкту разом із сполуками по цьому винаходу, при цьому він не порушує фармакологічну дію зазначеної сполуки і є нетоксичним при введенні в дозах, достатніх для досягнення лікувального ефекту цієї сполуки.

Фармацевтичне прийнятними носіями, наповнювачами і розріджувачами, що можна використовувати у фармацевтичних композиціях по цьому винаходу, є, але не обмежуються ними, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, само-емульгуючі системи доставки лікарської речовини до ділянки дії.

(SEDDS), такі як сукцинат d(-)-токоферолполіетилеполю 1000, поверхнево-активні речовини, використовувані у фармацевтичних лікарських формах, такі як твіни або інші подібні полімерні матриці доставки лікарської речовини, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбітова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як сульфат протаміна, динатрійфосфат, дикалійфосфат, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний

кремнезем, трисилікат магнія, полівінілпіролідон, речовини на целюлозній основі, поліетиленгліколь, натрій-карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену з поліоксипропіленом, поліетиленгліколь і ланолін. Для більш ефективної доставки сполук формул I-IX до ділянки дії можна використовувати циклодекстрини, такі як α -, β - і γ -циклодекстрини, або їх хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксиалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл- β -циклодекстрини, або інші солубілізовані похідні.

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можна вводити перорально, парентерально, за допомогою інгаляції, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або з імплантованого джерела. Превага віддається пероральному введенню або за допомогою ін'єкцій. Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можуть містити будь-які відомі нетоксичні фармацевтичне прийнятні носії, наповнювачі або розріджувачі. В деяких випадках рН композиції можна відрегулювати за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів, щоб збільшити стабільність отриманої сполуки або лікарської форми, що містить цю сполуку. Термін "парентеральний" означає підшкірні, внутрішньошкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові, внутрішньоартеріальні, внутрішньогрудинні, підболоноккові, внутрішньопухлинні і внутрішньочерепні ін'єкції або впливання.

Фармацевтичні композиції можуть являти собою стерильні препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водянні або масляні суспензії для ін'єкцій. Ці суспензії можна одержати відомими методами, використовуючи прийнятні диспергуючі або змочувальні агенти (такі як, наприклад, твін 80) і суспендуючі агенти. Стерильні препарати для ін'єкцій можуть також бути стерильними розчинами або суспензіями для ін'єкцій у нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у воді розчину в 1,3-бутандіолі. До прийнятних наповнювачів і розчинників відносяться маніт, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, у якості розчинників і суспендуючих середовищ звичайно використовують стерильні нелетючі олії. Для цієї цілі можна використовувати будь-яку м'яку нелетючу олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Для одержання складів для ін'єкцій можна використовувати жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, а також оливкова або касторова олія, переважно в поліоксипропіленованих формах. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити спиртові розріджувачі і диспергуючі агенти із довгими ланцюгами, аналогічні описаним у *Pharmacopoeia Helvetica*, *Ph. Helv.*, або аналогічний спирт, карбоксиметилцелюлозу або аналогічні диспергуючі агенти, що звичайно використовують у процесі готування фармацевтичне прийнятних лікарських форм, таких як емульсії або суспензії. Для одержання зазначених композицій можна використовувати інші відомі поверхнево-активні речовини, такі як твіни або спани і/або інші подібні емульгатори або речовини, що посилюють біологічну доступність, що звичайно застосовують для виготовлення фармацевтич-

не прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм.

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можна вводити перорально у виді будь-якої прийнятної для перорального введення лікарської форми, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, емульсії і водянні суспензії, дисперсії і розчини. У випадку таблеток для перорального введення звичайно використовуваними наповнювачами є лактоза і кукурудзяний крохмаль. Звичайно також добавляють змащувальні речовини, такі як с'теарат магнія. Для перорального введення у виді капсул використовують такі розріджувачі, як лактоза і сухий кукурудзяний крохмаль. При пероральному введенні водяних суспензій і/або емульсій активний інгредієнт може бути суспендований або розчинений у масляній фазі і сполучений із емульгуючими і/або суспендуючими агентами. При бажанні можуть бути додані підсолоджувачі, ароматизатори і/або барвники.

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можна також використовувати у вигляді супозиторію для ректального введення. Ці композиції можна одержати шляхом змішування сполуки по цьому винаходу з прийнятним наповнювачем, що не покриває, який знаходиться у твердому стані при кімнатній температурі і стає рідким при температурі у прямій кишці, де він плавиться і вивільняє активні компоненти. Такими речовинами є, але не обмежуються ними, олія какао, бджолиний віск або поліетиленгліколь.

Фармацевтичні композиції для місцевого застосування особливо корисні при лікуванні легко доступних ділянок або органів. Фармацевтичні композиції, призначені для нанесення на шкіру, повинні являти собою прийнятні мазі, що містять активні компоненти, суспендовані або розчинені в носії. Носіями для місцевого застосування сполук по цьому винаходу є, але не обмежуються ними, мінеральна олія, вазелінова олія, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксипропілен, емульгуючий віск і вода. Альтернативно зазначені фармацевтичні композиції можна одержати, використовуючи прийнятний лосьон або крем, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії разом із прийнятними емульгаторами. Прийнятними носіями є, але не обмежуються ними, мінеральна олія, сорбіт-моностеарат, полісорбат 60, віск на основі цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода. Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можна також використовувати місцево для лікування нижнього відділу шлунково-кишкового тракту у виді ректальних супозиторіїв або клізми. У обсяг даного винаходу входить також черезшкірний лейкопластир для місцевого застосування.

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можна вводити у виді назальних аерозолів або інгаляцій. Такі композиції одержують добре відомими методами у виді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, стимуляторів абсорбції, що посилюють біологічну доступність, і/або інших відомих солубілізуючих або диспергуючих агентів.

Дози від біля 0,01 до біля 100 мг/кг маси тіла в

день, переважно від біля 0,5 до біля 75 мг/кг маси тіла в день описаних тут інгібиторів IMPDH, роблять ефективну дію при монотерапії і/або комбінованій терапії для профілактики і лікування IMPDH-опосередкованих хвороб. Фармацевтичні композиції по цьому винаходу звичайно вводять приблизно 1-5 разів у день або у виді безупинного уливання. Таку схему введення можна використовувати для лікування хронічних або гострих захворювань. Кількість активного інгредієнта, що змішується з носіями для одержання окремої лікарської форми, можна змінювати в залежності від нужденного суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Типові препарати повинні містити від біля 5% до біля 95% активної сполуки (у ваговому відношенні). Такі препарати переважно містять від біля 20% до біля 80% активної сполуки.

Коли композиції по цьому винаходу містять інгібітор IMPDH формул (I)-(IX) у сполученні з одним або декількома додатковими лікувальними або профілактичними засобами, інгібітор IMPDH і додатковий лікарський засіб повинні складати від біля 10 до 100%, більш переважно від біля 10 до 80% дози, яку звичайно вводять у режимі монотерапії. Додаткові лікарські засоби можна вводити окремо від сполук по цьому винаходу, як частину лікувального режиму у виді декількох лікарських форм. Альтернативно ці лікарські засоби можуть входити до складу однієї лікарської форми, що являє собою суміш зазначеного засобу з сполуками по цьому винаходу в одній композиції.

Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції по цьому винаходу містять додатковий імуносупресор. Прикладами додаткових імуносупресорів є, але не обмежуються ними, циклоспорин А, FK506, рапаміцин, лефлуномід, деоксиспергуалін, преднізон, азатіопрін, мікофенолят-мофетил, ОКТ3, АТАГ, інтерферон і мізорибін.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції по цьому винаходу можуть додатково містити протиракові засоби. Прикладами протиракових засобів є, але не обмежуються ними, цисплатин, актиноміцин D, доксорубіцин, вінкрестин, вінбластин, етопозид, амсакрин, мітоксантрон, теніпазид, таксол, колхіцин, циклоспорин А, фенотіазини, інтерферон і тіоксантери.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції по цьому винаходу можуть додатково містити антивірусні засоби. Прикладами антивірусних засобів є, але не обмежуються ними, цитовіп, ганцикловір, тринатрій-фосфоноформіат, рибавірин, d4T, ddI, AZT і ацикловір.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення винаходу фармацевтичні композиції по цьому винаходу можуть додатково містити засоби, що перешкоджають гіперпроліферації судин. Прикладами таких засобів є, але не обмежуються ними, інгібітори редуктази HMG Co-A, такі як ловастатин, інгібітори тромбосан-А2-синтези, ейкозапентанова кислота, ципростин, трапідил, інгібітори ACI, низькомолекулярний гепарин, мікофенольна кислота, рапаміцин і 5-(3'-

придинілметил)бензофуран-2-карбоксилат.

Після того, як стан нужденного суб'єкта стане краще, при необхідності він може одержувати підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінованого препарату по цьому винаходу. Згодом у залежності від симптомів хвороби можна скоротити дозу або частоту введення або те й інше разом до рівня, при якому стан нужденного суб'єкта залишається стабільним, а коли симптоми хвороби зменшаться до бажаного рівня, лікування слід припинити. Проте нужденному суб'єкту може знадобитися періодичне лікування на довгостроковій основі при будь-якій появі симптомів хвороби.

Спеціалістам у цій області повинно бути ясно, що може знадобитися введення більш низьких або більш високих доз у порівнянні з зазначеними вище. Конкретні дози і режим лікування для конкретного нужденного суб'єкта залежать від ряду чинників, включаючи активність застосовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я і стать суб'єкта, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, сполучення лікарських засобів, тяжкість і перебіг інфекційного захворювання, предрасположення нужденного суб'єкта до інфекції, а також від рішення лікаря, що готь.

Відповідно до іншого варіанта здійснення цей винахід передбачає методи лікування або профілактики IMPDH-опосередкованих захворювань у ссавців, що включають стадію введення зазначеному ссавцеві будь-яких вищеописаних фармацевтичних композицій і комбінованих препаратів. Якщо фармацевтична композиція містить тільки інгібітор IMPDH по цьому винаходу як активний компонент, такі методи можуть додатково включати стадію введення зазначеному ссавцеві лікарського засобу, що вибирається з протиракових засобів, імуносупресорів, протиракових засобів, антивірусних засобів або засобів, що перешкоджають гіперпроліферації судин. Зазначені додаткові засоби можна вводити ссавцеві до введення інгібітору IMPDH, одночасно з ним або після нього.

Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу ці методи дозволяють ефективно пригнічувати імунну реакцію у ссавців. Такі методи корисні для лікування або профілактики різноманітних захворювань, включаючи відторгнення трансплантату (наприклад, нирки, печінки, серця, легень, підшлункової залози (інсулоцити), кісткового мозку, рогики, аллотрансплантатів тонкої кишки і шкіри, а також ксенотрансплантатів клапанів серця), реакцію "трансплантат проти хазяїна" і аутоімунні порушення, такі як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, юнацький діабет, астма, запалення кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), вовчак, діабет, міастенія, псоріаз, дерматит, екзема, себорея, запалення легень, увет, гепатит, базедова хвороба, тиреоїдит Хашимото, синдром Бехчета або Шегрена (сухість очей і рота), перніціозна або Імуногемолітична анемія, ідіопатична недостатність надниркової залози, шгори-ландулярний аутоімунний синдром, гломерулонефрит, склеродермія, червоний плоский лишай, витиліго (депігментація шкіри), аутоімунний тиреоїдит і альвеоліт.

Ці методи включають стадію введення ссавцеві композиції, що містить сполуки будь-якої із

формул I-IX і фармацевтичне прийнятний наповнювач. Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу цей метод включає додаткову стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить додатковий імуносупресор і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Альтернативно цей метод включає стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить сполуки формул I-IX, додатковий імуносупресор і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення винаходу ці методи дозволяють ефективно пригнічувати реплікацію вірусу у ссавців. Такі методи корисні для лікування або профілактики вірусних хвороб ДНК і РНК, що викликаються, наприклад, вірусами HTLV-1 і HTLV-2, HIV-1 і HIV-2, вірусом носоглоткової карциноми, HBV, HCV, HGV, вірусом жовтої лихоманки, вірусом лихоманки денге, вірусом японського енцефаліта, вірусом папіломи людини, риновірусами і вірусами герпеса, такими як вірус Епштейна-Барра, цитомегаловірусами і Herpes Simplex, шипів 1 і 2 або типу 6 [Див. патент США № 5380879].

Ці методи включають стадію введення ссавцеві композиції, що містить сполуки будь-якої із формул I-IX і фармацевтичне прийнятний наповнювач. Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу цей метод включає додаткову стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить додатковий антивірусний засіб і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Альтернативно цей метод включає стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить сполуки формул I-IX, додатковий антивірусний засіб і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення винаходу ці методи дозволяють ефективно інгібувати гіперпроліферацію судинних клітин у ссавців. Такі методи корисні для лікування або профілактики різних хвороб, включаючи рестеноз, стеноз, артерioskлероз і інші гіперпроліферативні судинні захворювання.

Ці методи включають стадію введення ссавцеві композиції, що містить сполуки будь-якої із формул I-IX і фармацевтичне прийнятний наповнювач. Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу цей метод включає додаткову стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить додатковий лікарський засіб, що перешкоджає гіперпроліферації судин, і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Альтернативно цей метод включає стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить сполуки формул I-IX, додатковий засіб, що перешкоджає гіперпроліферації судин, і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення винаходу ці методи дозволяють ефективно придушувати ріст доброякісних і злоякісних пухлин у ссавця. Такі методи корисні для лікування або профілактики різних хвороб, включаючи доброякісні і злоякісні пухлини, такі як лімфома, лейкоз і інші форми раку.

Ці методи включають стадію введення ссавцеві композиції, що містить сполуки будь-якої із

формул I-IX і фармацевтичне прийнятний наповнювач. Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу цей метод включає додаткову стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить додатковий протипухлинний або протираковий засіб і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Альтернативно цей метод включає стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить сполуки формул I-IX, додатковий протипухлинний або протираковий засіб і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Відповідно до іншого кращого варіанта здійснення винаходу ці методи дозволяють ефективно інгібувати запалення і запальні захворювання у ссавців. Такі методи корисні для лікування або профілактики різних хвороб, включаючи остеоартрит, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астму і респіраторний дистрес-синдром дорослих.

Ці методи включають стадію введення ссавцеві композиції, що містить сполуки будь-якої із формул I-IX і фармацевтичне прийнятний наповнювач. Відповідно до кращого варіанта здійснення винаходу цей метод включає додаткову стадію введення зазначеному ссавцеві композиції, що містить протизапальний засіб і фармацевтичне прийнятний наповнювач.

Більш повному розумінню даного винаходу сприяють приклади, що наведені нижче. Ці приклади мають чисто ілюстративний характер і ніяким чином не обмежують обсяг даного винаходу.

Речовини і методи

Всі температури дані в градусах Цельсія. Тонкошарову хроматографію (TLC) виконують на силікагельних плівках 60 F254 E Merck товщиною 0,25мм, здійснюючи елювання зазначеною системою розчинників. Для виявлення необхідної сполуки плівку обробляють відповідним візуалізуючим агентом, таким як 10% розчин фосфомолібденової кислоти в етанолі або 0,1% розчин нітродина в етанолі, після чого її нагрівають і/або при необхідності піддають впливу ультрафіолетового світла або парів йоду. Аналітичну рідину хроматографію високого тиску здійснюють на колонці для хроматографії зі зверненою фазою розміром 3,0ммх150мм із ціановміщуючим наповнювачем 5мкм Rainin Mycosorb-MV, із швидкістю переміщення фронту розчинника 1,0 мл/хвилину і градієнтом розчинника, рівним 5-100% ацетонітрила (0,1% ТФА) у воді (0,1% ТФА). Час утримання рідинної хроматографії високого тиску дані в хвилинах. Дані спектроскопії ЯМР отримані за допомогою спектрометра Bruker AMX500 у зазначеному розчиннику.

Аналіз інозин-5'-монофосфат-дегідрогенази за допомогою рідинної хроматографії високого тиску виконують у стандартних умовах із метою виміру виробітку ферментом ксантозин-5'-монофосфата (XMP) і відновленого нікотинамід-адениндинуклеотида (NADH) із інозин-5'-монофосфата (IMP) і нікотинамід-адениндинуклеотида (NAD). Для поділу всіх чотирьох компонентів використовують рідинну хроматографію високого тиску, яку здійснюють на колонці C18 із використанням реагентів для утворення іонних пар. Ступінь взаємодії визначають по площі піків отриманого продукту.

Цей аналіз ефективний для визначення профілів інгібування сполук, що мають значну абсорбцію в ультрафіолетовій області в інтервалі між 290 і 340 нм

Реакційна суміш звичайно містить 0,1 моль KPi, pH 8,0, 0,1 моль KCl, 0,5 ммоль етилендіамінтетраоцтової кислоти, 2 ммоль DTT і 0,2 ммоль інозин-5'-монофосфата (IMP) і нікотинамід-адениндинуклеотида (NAD). Цей розчин інкубують при температурі 37 °С протягом 10 хвилин. Реакцію ініціюють шляхом додавання ферменту до кінцевої концентрації 20-100 нмоль, після чого реакційну суміш залишають для взаємодії на 10 хвилин. Після закінчення зазначеного часу реакційну суміш гасять, додаючи мікофенольну кислоту до кінцевої концентрації 0,01 ммоль.

Ступінь перетворення визначають за допомогою рідинної хроматографії високого тиску на колонці C18-2000 Rainin Microsorb ODS розміром 4,6x10 мм, використовуючи систему розчинників, що містить сульфат тетрабутиламонію (5 ммоль) у 0,1М розчині KPi, pH 6,0, із градієнтом метанола 0-30%, протягом 15 хвилин. Аналогічну систему розчинників використовують для очищення похідних галоген-інозин-5'-монофосфата [L. C. An-tonio and J. C. Wu, Biochemistry, 33, 1753-1759 (1994)]. Для виявлення чотирьох компонентів використовують ультрафіолетовий монітор з довжиною хвилі 254 нм, і ступінь перетворення субстратів визначають, інтегруючи піки продукту.

Для аналізу інгібуючої активності досліджувану сполуку розчиняють у ДМСО до кінцевої концентрації 20 ммоль і додавають до вихідної аналізованої суміші при необхідній концентрації в обсязі 2-5% (в об'ємному відношенні). Реакцію ініціюють, додаючи фермент, і через 10 хвилин реакційну суміш гасять так, як описано вище. Після виконання рідинної хроматографії високого тиску визначають ступінь перетворення продукту на підставі площі піків у порівнянні з результатами контрольного аналізу, виконаного при використанні тільки ДМСО без випробуваної сполуки. Значення IC₅₀ або K_i визначають шляхом добору кривих перетворення в залежності від концентрації по методу неплінійних найменших квадратів відповідно до рівняння Хендерсона [P. J. F. Henderson, Biochem. J., 127, 321 (1972)].

Концентрації інгібування кожної сполуки вимірювані у відношенні інозин-5'-монофосфатдегідрогенази (IMPDH) за допомогою модифікованого методу, уперше запропонованого Маганіком [B. Magasanik, H. S. Moyed and L. B. Gehring, J. Biol. Chem., 226, p. 339 (1957)].

Оскільки сполуки формул I-IX ефективно інгібують IMPDH, їх можна використовувати в клінічних умовах для лікування IMPDH-опосередкованих захворювань. Ці іспити дозволяють прогнозувати спроможність даних сполук інгібувати IMPDH *in vivo*.

Умовні позначення

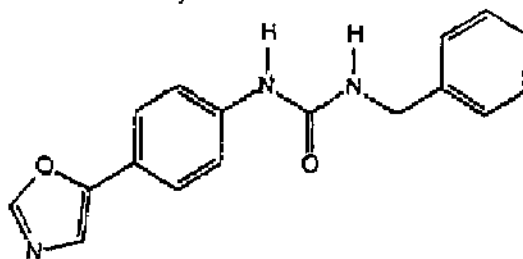
¹H NMR - спектр ¹H ЯМР, (s) - синглет, (d) - дублет, (t) - триплет, (q) - квартет, (m) - мультиплет, (dd) - дублет дублетів, (dt) - дублет триплетів, (br) - широкий, (br s) - широкий синглет, 1ТФ - тетрагідрофуран, ДМФ - диметилформамід

Експериментальний розділ

Синтез типових сполук

ПРИКЛАД 1

Синтез сполуки 1



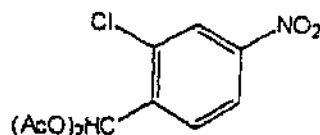
(1)

До розчину 25 мг (156 мкмоль) 4-(5-оксазоліп)аніліна в 250 мл CH₂Cl₂ при кімнатній температурі додають 50 мл (400 мкмоль) бензилізоціаната. Реакційну суміш перемішують протягом ночі, одержаний продукт фільтрують і промивають сумішшю гексанів і CH₂Cl₂ (3:1), що дає сполуку 1 у чистому вигляді з виходом 21 мг (46%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (с), 7,55 (д), 7,38 (д), 7,22-7,35 (м), 6,39 (с), 5,0 (ш с), 4,43 (с). R_f 0,30 (5% MeOH/CH₂Cl₂).

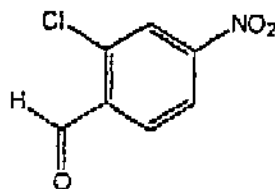
ПРИКЛАД 2

Синтез сполуки 43



B1

До розчину крижаної оцтової кислоти (46 мл), оцтового ангідрида (46 мл, 485 ммоль) і 2-хлор-4-нітротолуола (5 г, 29,1 ммоль) при 0 °С по краплях додають концентровану H₂SO₄ (6,9 мл). Потім протягом 60 хвилин порціями додають CrO₃ (8,08 г, 80,8 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при 0 °С і виливають на лід, одержаний осадок відокремлюють фільтруванням і промивають холодною водою. Очищення флеш-хроматографією з елюванням градієнтом 15-50% EtOAc у гексанах дають 2,02 г (24%, 40% у розрахунок на виділену вихідну речовину) сполуки B1 у вигляді білої твердої речовини. Спектр ¹H ЯМР відповідає необхідній структурі.

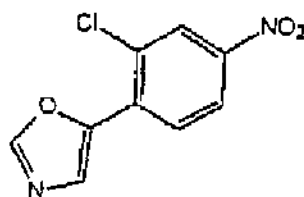


B2

Сполуку B1 розчиняють у суміші етанолу і води (1:1) (20 мл), обробляють концентрованою H₂SO₄ (2 мл) і нагрівають з зворотним холодильником протягом 1 часу. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і тричі екстрагують діетиловим ефіром. Ефірний розчин двічі промивають водою, сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Дві перекристалізації з гарячої суміші діетилового ефіру і гексанів дають очищений продукт B2 із виходом 620 мг (47,6%) у вигляді світло-жовтої

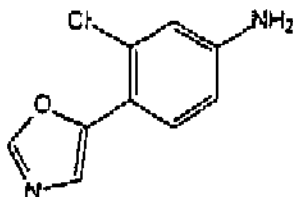
37

кристалічної твердої речовини Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



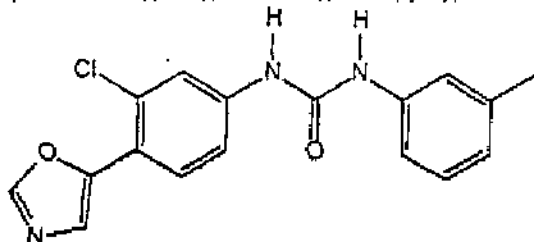
B3

Суміш сполуки B2 (200мг, 1,2 ммоль), тозил-метилізоціаніда (236мг, 1,2 ммоль) і порошкоподібного K_2CO_3 (172мг, 1,2 ммоль) у метанолі (13мл) нагрівають з зворотним холодильником протягом 90 хвилин і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрують до сухого стану і розподіляють між CH_2Cl_2 і водою. Органічні прошарки відокремлюють, промивають 0,5н розчином HCl , водою і насиченим розчином солі і сушать над Na_2SO_4 . Розчинник видаляють у вакуумі з одержанням сирої жовтої речовини. Флеш-хроматографія з елююванням градієнтом 0-2,5% CH_3OH у CH_2Cl_2 і перекристалізація (суміш CH_2Cl_2 і гексанів) дають очищений продукт B3 із виходом 3,3г (68%) у вигляді ясно-жовтої кристалічної твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



B4

Розчин сполуки B3 (150мг, 0,67 ммоль) у етанолі (7,5мл) обробляють $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (надлишок, приблизно 5 еквівалентів) і нагрівають з зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють діетиловим ефіром і розподіляють за допомогою 2 н розчину NaOH . Органічні прошарки відокремлюють, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елююванням градієнтом 0-0,5% CH_3OH у CH_2Cl_2 дає очищений продукт B4 із виходом 54мг (41,5%) у вигляді світло-жовтої оли. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



(43)

До розчину 20мг (103 мкмоль) сполуки B4 у 1мл CH_2Cl_2 при кімнатній температурі добавляють 20мл метатоліл-ізоціаната

Реакційну суміш перемішують протягом ночі, одержаний продукт фільтрують і промивають сумішшю етилацетата і гексанів, що дає сполуку 43 у чистому вигляді з виходом 25мг (74%)

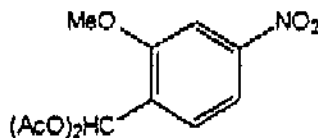
61074

38

^1H ЯМР (500МГц, d_6 -ДМСО) 6,906 (с), 8,73 (с), 8,50 (с), 7,89 (с), 7,73 (л), 7,67 (с), 7,42 (д), 7,31 (с), 7,23 (д), 7,18 (т), 6,82 (д), 2,27 (с) R_f 0,28 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

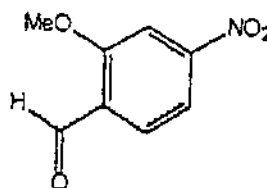
ПРИКЛАД 3

Синтез сполуки 56



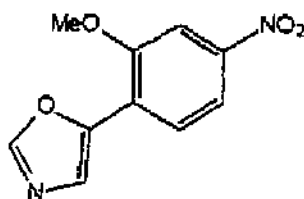
C1

Сполуку C1 (8,14г, 51%) одержують із 2-метил-5-нітроанізола (10,0г, 60 ммоль) аналогічно описаному вище способу одержання сполуки B1. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



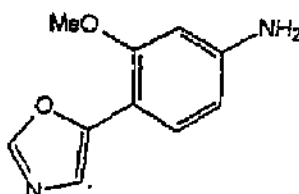
C2

Перемішану суспензію сполуки C1 (81,94г, 307 ммоль) у діоксані (100мл) обробляють концентрованою HCl (20мл) і нагрівають з зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш прохолоджують до кімнатної температури, при цьому відбувається осадження продукту C2 у вигляді світло-жовтої кристалічної твердої речовини з виходом 40,65г (73,1%). Фільтрат концентрують до об'єму, приблизно рівного 80мл, добавляють гексани і виділяють із розчину другу порцію кристалічного продукту з виходом 8,91г (16,0%). Спектр ^1H ЯМР і результати тонкошарової хроматографії однакові для обох порцій і відповідають необхідній речовині. Загальний вихід сполуки C2 складає 49,56г (89,1%)



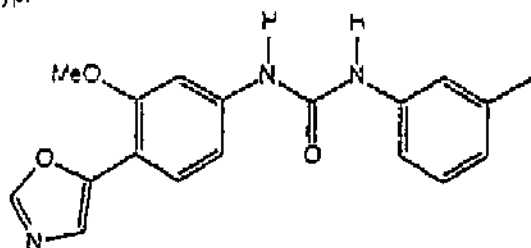
C3

Розчин сполуки C2 (456мг, 2,51 ммоль), тозил-метилізоціаніда (490мг, 2,51 ммоль) і K_2CO_3 (347мг, 2,51 ммоль) розчиняють у метанолі і нагрівають з зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Суміш продуктів концентрують у вакуумі, знову розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають водою і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 і ще раз концентрують у вакуумі. Перекристалізація (суміш діетилового ефіру і гексанів) дає очищений продукт C3 із виходом 375мг (68%). Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



C4

Розчин сполуки C3 (4,214г, 19,1 ммоль) у етилацетаті (150мл) обробляють 10% Pd/C (1,05г, 25ваг % сполуки C3) і протягом ночі видержують в атмосфері водню під тиском 2,8 атм (апарат для гідрогенізації Парра). Реакційну суміш фільтрують і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням градієнтом суміші 30-40% етилацетата і гексанів дає чистий продукт C4 із виходом 3,4г (93%). Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



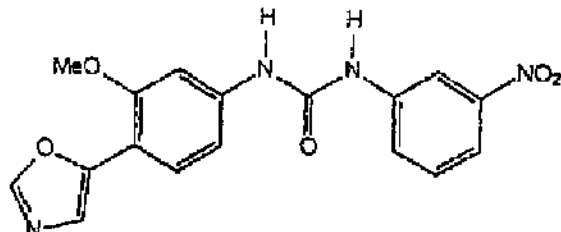
(56)

До розчину сполуки C4 (25мг, 0,131 ммоль) у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі додають толілізоціанат (25мкл, 0,197 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, одержаний продукт фільтрують і промивають CH_2Cl_2 , що дає чисту сполуку 56 із виходом 42мг (74%).

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,87 (с), 8,64 (с), 8,37 (с), 7,60 (д), 7,46 (д), 7,42 (с), 7,33 (с), 7,23 (д), 7,16-7,19 (т), 7,05 (дд), 6,80 (д), 3,92 (с), 2,28 (с). R_f 0,46 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)

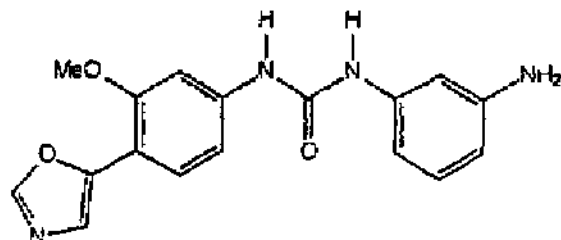
ПРИКЛАД 4

Синтез сполуки 59



D1

До розчину сполуки C4 (75мг, 0,394 ммоль) у дихлоретані (5мл) при кімнатній температурі додають 3-нітро-фенілізоціанат (97мг, 0,591 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, одержаний продукт фільтрують і промивають CH_2Cl_2 , що дає чисту сполуку D1 із виходом 110,3мг (79%).

Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі

(59)

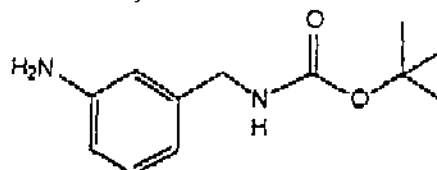
До перемішувемої суспензії сполуки D1 (95мг, 0,268 ммоль) у етанолі (20мл) додають $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (302мг, 1,34 ммоль). Реакційну суміш доводять до температури кипіння з зворотним холодильником протягом 1,5 годин, у результаті чого во-

на розчиняється. Розчин охолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc, промивають 2н розчином NaOH і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія (елювання градієнтом 2,5-5% метанола в CH_2Cl_2) і наступна виборча кристалізація необхідної речовини зі злегка забруднених фракцій дають чистий продукт із виходом 15,7мг (18%).

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,83 (с), 8,44 (с), 8,35 (с), 7,59 (д), 7,48 (д), 7,40 (с), 6,97-7,04 (дд), 6,86-6,92 (т), 6,83 (д), 6,54 (дд), 6,20 (дд), 5,05 (ш с), 3,92 (с). R_f 0,20 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)

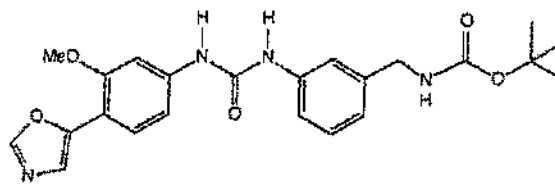
ПРИКЛАД 5

Синтез сполуки 113



E1

Розчин 3-амінобензиламіна (826мг, 6,87 ммоль) і триетиламіна (2,39мл, 17,18 ммоль) обробляють дитретбутилдикарбонатом (1,50г, 6,87 ммоль) і перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають NaHCO_3 (водяний розчин), водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням сумішшю 25% етилацетата в гексанах дає чисту сполуку E1 із виходом 200мг (46%). Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



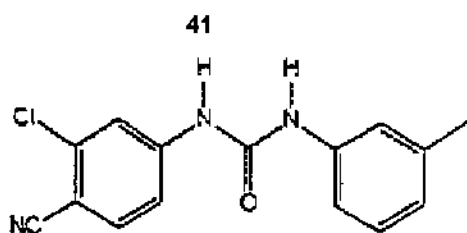
(113)

Розчин сполуки C4 (150мг, 0,789 ммоль) і 1,1-дикарбонілімідазола (160мг, 0,986 ммоль) змішують із ТГФ (5 мл) і перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. Відбувається осадження імідазола. До цього осадку додають сполуку E1 (351мг, 1,58 ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (97мг, 0,789 ммоль) і нагрівають суміш з зворотним холодильником протягом ночі, що дає однорідний розчин. Реакційну суміш прохолоджують до кімнатної температури, розбавляють EtOAc (20мл), промивають KHSO_4 (водяний розчин), водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують. Флеш-хроматографія з елюванням градієнтом суміші 20-30-35% ацетону в гексанах дає чисту сполуку 113 із виходом 164мг (47%).

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,90 (с), 8,75 (с), 8,38 (с), 7,60 (д), 7,51 (с), 7,3-7,46 (м), 7,21-7,27 (т), 7,05 (дд), 6,87 (н), 4,32 (д), 3,93 (с), 1,44 (с). R_f 0,21 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)

ПРИКЛАД 6

Синтез сполуки 70



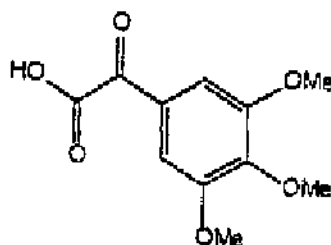
(70)

Розчин 3-хлор-4-ціаноаніліна (500мг, 7,76 ммоль) і метатолілізоціаната (1,0мл, 3,17 ммоль) у CH_2Cl_2 (3мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують і виконують рідинну хроматографію середнього тиску, здійснюючи елюювання сумішшю 1% метанола в CH_2Cl_2 , що дає чисту сполуку 70 із виходом 285мг (31%).

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,36 (с), 8,88 (с), 7,94 (с), 7,83 (д), 7,44 (д), 7,30 (с), 7,24 (д), 7,15-7,20 (т), 6,82 (д), 2,29 (с) R_f 0,36 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

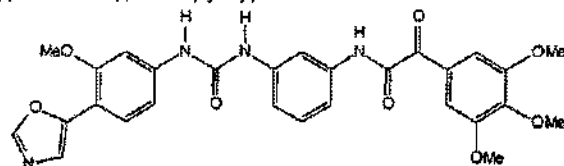
ПРИКЛАД 7

Синтез сполуки 108



G1

До розчину 3,4,5-триметоксиацетофенону (9,2г, 43,4 ммоль) у піридині (35мл) додають діоксид селена (6,3г, 56,7 ммоль) і одержаний розчин нагрівають зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт і концентрують з одержанням темно-коричневої олії, яку розчиняють у етилацетаті і промивають 1,0л розчином HCl , а потім насиченим розчином NaHCO_3 . Основний водяний прошарок розбавляють ефіром і підкислюють концентрованою HCl . Прошарки розділяють, органічну фазу промивають насиченим розчином солі і сушать (Na_2SO_4) з одержанням 8,4г темно-жовтої твердої речовини. Перекристалізація цієї речовини із суміші етилацетата і гексана дає сполуку G1 (6,8г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



(108)

Суміш сполуки 59 (64мг, 0,20 ммоль), сполуки G1 (300мг, 1,20 ммоль) і гідрохлорида 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміда (EDC) у ТГФ (5мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (150мл), промивають водою, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Рідинна хроматографія середнього тиску з елююванням системою градієнтів суміші 0-1% метанола в CH_2Cl_2 дає

61074

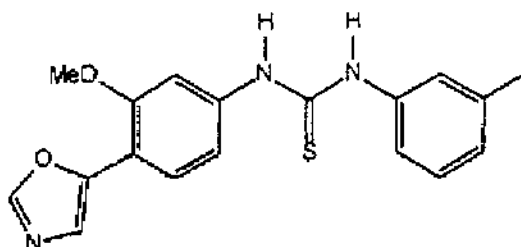
42

чисту сполуку 108 із виходом 37,4мг (35%)

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,83 (с), 8/23 (с), 8,18 (с), 7,65 (с), 7,61 (с), 7,35 (д), 7,33 (с), 7,29 (с), 7,27 (с), 7,11 (із), 7,06-7,10 (т), 6,94-6,99 (т), 6,52 (д), 3,68 (с), 3,63 (с), 3,61 (с) R_f 0,26 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

ПРИКЛАД 8

Синтез сполуки 115



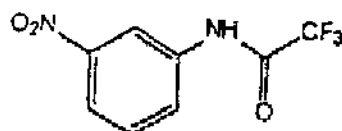
(115)

Розчин сполуки 59 (300мг, 1,58 ммоль) і метатолілізоціаната (2,0мл, 14,7 ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Щоб завершити реакцію, додають додаткову кількість метатолілізоціаната (1,0мл, 7,4 ммоль) і протягом 3 годин нагрівають суміш до температури кипіння зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Рідинна хроматографія середнього тиску з елююванням сумішшю 0-5% етилацетата в CH_2Cl_2 дає чисту сполуку 115 із виходом 210мг (39%).

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 7,90 (с), 7,89 (с), 7,82 (с), 7,75 (д), 7,64 (с), 7,44 (с), 7,32-7,37 (т), 7,27 (с), 7,13-7,21 (с), 6,91 (дд), 3,98 (с), 2,40 (с) R_f 0,36 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

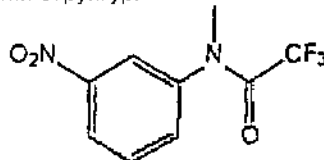
ПРИКЛАД 9

Синтез сполуки 97



11

Розчин нітроаніліна (1,0г, 7,13 ммоль) у CH_2Cl_2 (25мл) обробляють піридином (2,9мл, 36 ммоль) і трифтороцтовим ангідридом (5мл, 36 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають 1 л розчином HCl і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки II (1,61г, 95%) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі

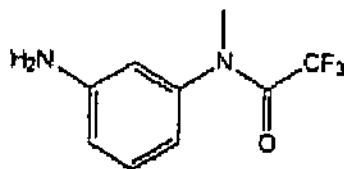


12

До суспензії Na (60% дисперсія в олії, 34мг, 1,42 ммоль) у ТГФ (10мл) при 0°C додають розчин сполуки II (200мг, 0,85 ммоль) у ТГФ (10мл) і перемішують суміш протягом 1 години. До реакційної суміші додають метилйодид (100мкл, 1,7 ммоль) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом

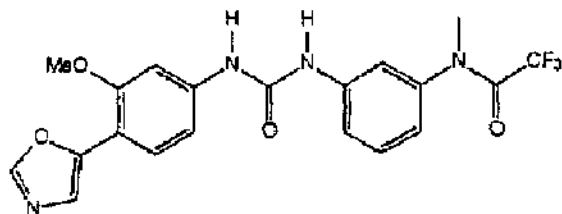
43

Органічні прошарки відокремлюють, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням сумішшю 5% етилацетата в гексанах дає чисту сполуку 12 із виходом 163мг (66%) у вигляді жовтої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



13

Розчин сполуки 12 (163мг, 0,66 ммоль) у етанолі (5мл) обробляють Pd/C (20мг) і поміщають в атмосферу H_2 (1атм) на 3 години. Реакційну суміш фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 13 (120мг, 84%) у вигляді вископодібної твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



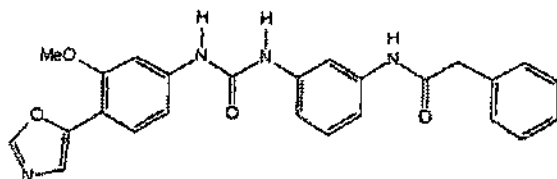
(97)

До розчину трифосгена (31мг, 0,104 ммоль) у дихлоретані (1мл) по краплях додають розчин сполуки В4 (50мг, 0,260 ммоль) і дізопропілетиламіна (67мг, 518 ммоль) у дихлоретані (5мл). Реакційну суміш перемішують ще 1 годину при кімнатній температурі, обробляють сполукою 13 (50мг, 0,230 ммоль) і перемішують протягом ночі. Флеш-хроматографія всієї реакційної суміші з елюванням сумішшю 1% метанола в CH_2Cl_2 дає чисту сполуку 97 із виходом 8мг (7%)

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,20 (с), 8,98 (с), 8,39 (с), 7,67 (с), 7,63 (д), 7,48 (с), 7,38-7,45 (м), 7,04-7,10 (т), 3/95 (с), 3,31 (с) R_f 0,37 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)

ПРИКЛАД 10

Синтез сполуки 111



(111)

До розчину сполуки 59 (50мг, 0,154 ммоль) і триетиламіна (31мг, 0,30 ммоль) у ДМФ (0,5мл) по краплях додають бензілацетилхлорид (25мг, 0,169 ммоль) і перемішують реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають NaHCO_3 (водяний розчин) і водою, сушать над MgSO_4 і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням сумішшю 2% метанола в CH_2Cl_2 дає чисту сполуку 111 із виходом 42 мг (62%)

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,20 (с), 8,90 (с), 8,79 (с), 8,39 (с), 7,88 (с), 7,63 (д), 7,53 (д),

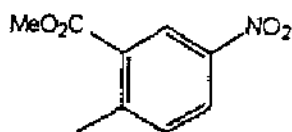
61074

44

7,44 (с), 7,25-7,40 (м), 7,22 (т), 7,14 (д), 7,05 (дд), 3,96 (с), 3,66 (с) R_f 0,31 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)

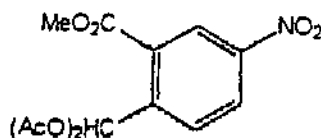
ПРИКЛАД 11

Синтез сполуки 102



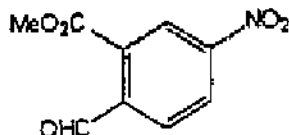
K1

До розчину 2-метил-5-нітробензойної кислоти (15г, 82,8 ммоль) у ДМФ (75мл) додають метилйодид (6,7мл, 107,64 ммоль) і порошкоподібний K_2CO_3 (17,2г, 124,2 ммоль) (сильна екзотермічна сполука) і отриману суспензію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і водою, органічні прошарки відокремлюють, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням чистої сполуки K1 (15,8г, 98%) у вигляді сірувато-білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



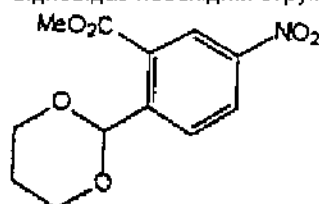
K2

Сполуку K2 (4,09г, 16,2%) одержують із сполуки K1 (15,86г, 81,3 ммоль) аналогічно описаному вище способу одержання сполуки В1. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



K3

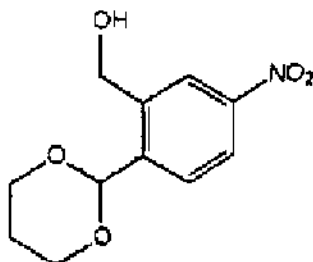
Розчин сполуки K2 (2,5г, 8,03 ммоль) у діоксані (10мл) обробляють концентрованою HCl (0,5мл) і протягом 2 годин нагрівають суміш до температури кипіння з зворотним холодильником. Додають додаткову кількість концентрованої HCl (0,5мл) і продовжують нагрівати суміш з зворотним холодильником ще 3 години. Отриману суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням градієнтом суміші 20-30-50% діетилового ефіру в гексанах дає чисту сполуку K3 із виходом 1,14г (68%). При цьому також виділяють 215г (11,8%) гідратованого альдегіду. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



K4

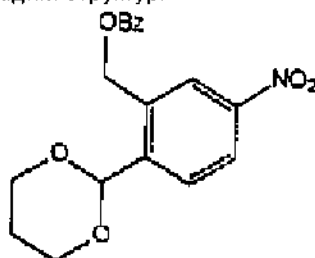
Розчин сполуки K3 (300мг, 1,43 ммоль) у бензолі (5мл) обробляють 1,3-пропандіолом (114мкл, 1,573 ммоль) і p-TsOH H_2O (27мг, 0,14 ммоль) і

протягом 4,5 годин нагрівають суміш з зворотним холодильником, видаляючи воду в апараті Діна-Старка. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між етилацетатом і розведеним розчином NaHCO_3 . Органічні прошарки відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елююванням градієнтом суміші 20-25% діетилового ефіру в гексанах дає чисту сполуку K4 із виходом 324мг (84,5%) у вигляді сірувато-білої кристалічної твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



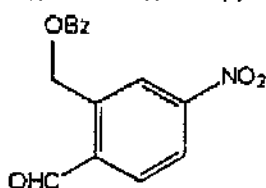
K5

До розчину сполуки K4 (289мг, 1,08 ммоль) у ТГФ (5мл) при 0°C по краплях додають розчин DIBAL (1,0М розчин у CH_2Cl_2 , 2,7мл, 2,7 ммоль) і перемішують протягом 40 хвилин. Реакційну суміш гасять, додаючи насичений розчин сегнетової солі (10мл), розбавляють етилацетатом і перемішують протягом 30 хвилин. Органічні речовини збирають, промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням 250мг (97%) сполуки K5 у вигляді білої кристалічної твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



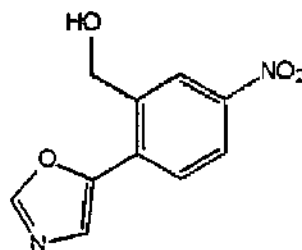
K6

Розчин сполуки K5 (250мг, 1,05 ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) при 0°C обробляють піридином (110мкл, 1,37 ммоль), бензоілхлоридом (146мкл, 1,26 ммоль) і 4-диметиламінопіридином (каталітична кількість) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають 0,5н розчином HCl , водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елююванням сумішшю 10% етилацетата в гексанах дає чисту сполуку K6 із виходом 340мг (99%) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



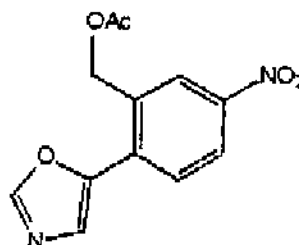
K7

Розчин сполуки K6 (326мг, 0,99 ммоль) у діоксані (7 мл) обробляють 2,0н розчином HCl (5мл) і отриману суміш нагрівають при температурі 80°C протягом ночі. Реакційну суміш позбавляють EtOAc і промивають насиченим розчином NaHCO_3 (водяний розчин), водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елююванням сумішшю 30% діетилового ефіру в гексанах дає чисту сполуку K7 із виходом 208мг (77,5%) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



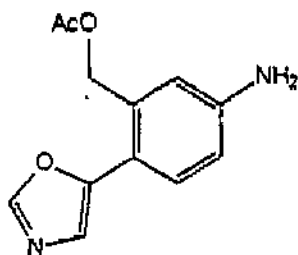
K8

Розчин сполуки K7 (208мг, 0,729 ммоль) у метанолі (6мл) обробляють K_2CO_3 (101мг, 0,765 ммоль) і TosMIC (149 мг, 0,765 ммоль) і нагрівають при температурі 60°C протягом одного часу. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, знову розчиняють у CH_2Cl_2 і промивають 1,0н розчином NaOH (розведеним насиченим розчином NaHCO_3). Виконують зворотню екстракцію водної частини за допомогою CH_2Cl_2 , органічні прошарки об'єднують, промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елююванням градієнтом суміші 10-50% ацетону в гексанах дає чисту сполуку K8 із виходом 70мг (44%). Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



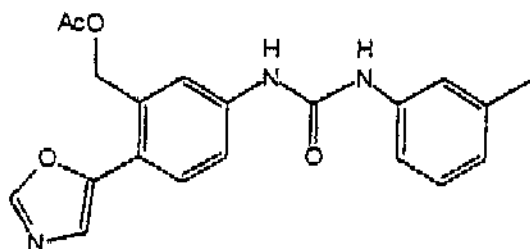
K9

Розчин сполуки K8 (70мг, 0,318 ммоль) в оцтовому ангідриді (1,5мл) і піридині (1,0мл) обробляють 4-диметиламінопіридином (каталітична кількість) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляють CH_2Cl_2 , промивають 1,0н розчином HCl , водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки K9 із виходом 82мг (98%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі



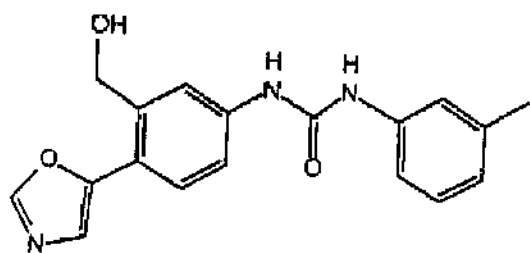
K10

Розчин сполуки K9 (80мг, 0,305 ммоль) у сухому етанолі (4мл) обробляють $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (241мг, 1,07 ммоль) і нагрівають суміш при температурі 60°C протягом 50 хвилин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають насиченим розчином NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням градієнтом суміші 20-30% ацетону в гексанах дає чисту сполуку K10 із виходом 52мг (73,4%) у вигляді блідо-жовтої олії. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі.



K11

Розчин сполуки K10 (52мг, 0,224 ммоль) у дихлоретані (2мл) обробляють метатопілізоціанатом (43мкл, 0,336 ммоль) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляють сумішшю CH_2Cl_2 і гексанів (2:1), фільтрують і промивають тієї ж системою розчинників, що дає сполуку K11 (67мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі.



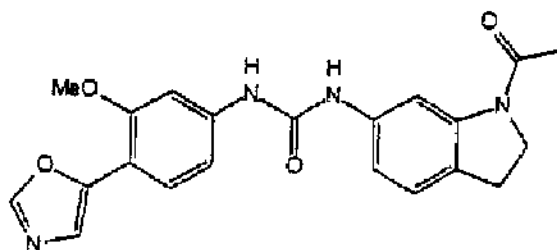
(102)

Розчин сполуки K11 (33мг, 0,09 ммоль) у метанолі (2мл) обробляють 1,0н розчином NaOH (135мкл, 0,135 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш нейтралізують, додаючи 1,0н розчин HCl (135мкл), і концентрують у вакуумі. Білу тверду речовину промивають водою і сумішшю CH_2Cl_2 із гексанами (2:1) і сушать у вакуумі, що дає сполуку 102 (20мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,29 (с), 9,00 (с), 8,42 (с), 7,69 (с), 7,55 (м), 7,37 (с), 7,33 (с), 7,27 (д), 7,16 (т), 6,80 (д), 5,39 (т), 4,58 (с), 2,28 (с). R_f 0,13 (суміш гексанів і ацетата, 1:1).

ПРИКЛАД 12

Синтез і сполука 106

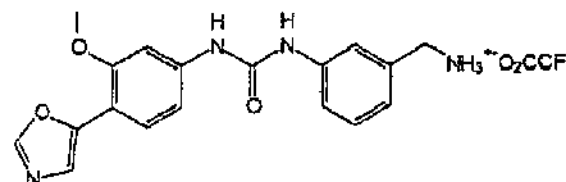


(106)

Розчин сполуки C4 (50мг, 0,263 ммоль) у ТГФ (2мл) обробляють карбонілдімідазолом (GDI) (53мг, 0,33 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додають 1-ацетил-6-аміноіндол (93мг, 0,526 ммоль, Sigma Chemical Co) і 4-диметиламінопіридин (35мг, 0,269 ммоль) і нагрівають з зворотним холодильником протягом ночі. Отриману суміш розбавляють EtOAc (100мл), промивають 5% розчином KHSO_4 , водою і насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Реакційну суміш знову розчиняють у EtOAc і фільтрують, щоб видалити нерозчинні речовини, і ще раз концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія з елюванням градієнтом суміші 50-60% ацетону в гексанах дає чисту сполуку 106 із виходом 37мг (36%) у вигляді білої твердої речовини.

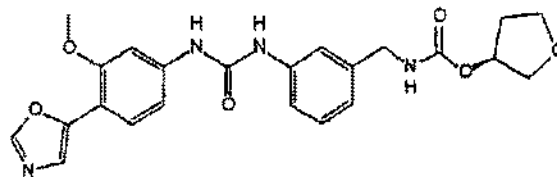
^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,79 (с), 8,74 (с), 8,37 (с), 8,11 (с), 7,62 (д), 7,47 (с), 7,43 (с), 7,30 (д), 7,13 (д), 7,14 (д), 4,11 (т), 3,94 (с), 3,07 (т), 2,17 (с). R_f 0,14 (суміш гексанів і ацетата, 1:1).

ПРИКЛАД 13



(168)

До суспензії сполуки 113 (за прикладом 5) (250мг, 5,7 ммоль) у CH_2Cl_2 (1мл) при кімнатній температурі по краплях додають декілька еквівалентів трифтороцтової кислоти і перемішують протягом 90 хвилин. Одержаний розчин упарюють у вакуумі і розтирають у порошок із CH_2Cl_2 і метанолом. Отриману суміш фільтрують з одержанням чистого продукту 168 із виходом 258мг (99%). Спектр ^1H ЯМР відповідає необхідній структурі.



(120)

Суспензію сполуки 168 (250мг, 0,55 ммоль) у 21мл суміші CH_2Cl_2 і ДМФ (20:1 в об'ємному відношенні) обробляють триетиламіном (193мкл, 1,38 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі.

до однорідного стану Розчин охолоджують до 0°C, обробляють (S) 3-тетрагідрофураніл-N-оксисукцинімідилкарбонатом (835мг, 0,608 ммоль) і продовжують перемішувати протягом ночі, дозволяючи розчину нагрітися до кімнатної температури Суміш виливають у етилацетат (500 мл), промивають NaHCO₃ (водяний розчин) (двічі), водою (двічі) і насиченим розчином солі (один раз), сушать над Na₂SO₄ і упарювають у вакуумі Одержаний продукт розтирають у порошок (30мл CH₂Cl₂, 100мл ефіру), що дає чисту сполуку 120 із виходом 212мг (85%) Спектр ¹H ЯМР відповідає необхідній структурі

ПРИКЛАД 14

Аналіз інгібуючої активності інозин-5'-монофосфат-дегідрогенази

Константи інгібуювання сполук, приведених у таблиці III, вимірювали у відповідності з таким протоколом

Активність інозин-5'-монофосфат-дегідрогенази (IMPDH) аналізували за допомогою модифікованого методу, вперше описаного Магасаніком [Magasanik, B Moyed, H S and Gehring L B (1957) J Biol Chem, 226, 339] Ферментативну активність вимірювали спектрофотометричним методом, контролюючи збільшення оптичної щільності при довжині хвилі 340нм внаслідок утворення відновленого нікотинамід-аденін-динуклеотида (NADH) (ε340 дорівнює 6220M⁻¹cm⁻¹) Реакційну суміш, що містить 0,1 моль трис-буфера, pH 8,0, 0,1 моль KCl, 3 ммоль етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) 0,1 моль інозин-5'-монофосфата і фермент (IMPDH людського типу II) із концентрацією від 15 до 50 нмоль Цей розчин інкубували при температурі 37°C протягом 10 хвилин Реакцію ініціювали, додаючи нікотинамід-аденін-динуклеотид (NAD) до кінцевої концентрації 0,1 моль, і початкову швидкість вимірювали відповідно до лінійного збільшення оптичної щільності при довжині хвилі 340нм протягом 10 хвилин Для одержання даних у стандартному спектрофотометрі (довжина шляху 1см) кінцевий обсяг у кюветі доводили до 1,0мл Цей аналіз виконували також із використанням 96-ямкового титрувального мікропланшету, у цьому випадку всі реагенти мали такі ж концентрації, при цьому кінцевий обсяг зменшували до 200мкл

Для аналізу інгібуючої активності будь-яку випробувану сполуку розчиняли в ДМСО до кінцевої концентрації 20 нмоль і добавляли до вихідної аналізованої суміші для попередньої інкубації з ферментом у кінцевому обсязі, рівному 2-5% (в об'ємному відношенні) Реакцію ініціювали, додаючи нікотинамід-аденін-динуклеотид (NAD), і вимірювали початкові швидкості відповідно до вищепри описаної процедури Значення константи інгібуювання (K_i) визначали, міряючи початкові швидкості при різних кількостях інгібітору і здійснюючи добір даних за допомогою рівнянь Хендерсона [Henderson, P J F (1972) Biochem J 127, 321]

Ці результати приведені в таблиці III Значення K_i виражені в нмолях (н) У категорії "А" зазначена активність від 0,01 до 50 нмоль, у категорії "В" зазначена активність, рівна 51-1000нм, у категорії "С" зазначена активність від 1001 до 10000нм

і в категорії "D" зазначена активність понад 10000нм Позначення "ND" (дані відсутні) відносяться до сполук, що не були випробувані

Таблиця III

№ сп.	K _i	№ сп.	K _i	№ сп.	K _i
#	(нМ)	#	(нМ)	#	(нМ)
1	C	40	C	78	B
2	C	41	C	79	B
3	B	42	B	80	C
4	D	43	B	81	C
5	C	44	--	82	C
6	C	45	C	83	B
7	B	46	B	84	B
8	C	47	B	85	B
9	C	48	C	86	C
10	C	49	C	87	D
11	C	50	D	88	C
12	C	51	D	89	C
13	C	52	C	90	C
14	C	53	C	91	C
15	C	54	C	92	C
16	C	55	A	93	A
17	B	56	B	94	B
18	C	57	B	95	C
19	C	58	C	96	B
20	C	59	A	97	A
21	C	60	B	98	B
22	C	61	D	99	A
23	C	62	C	100	B
24	B	63	C	101	C
25	C	64	B	102	C
26	C	65	B	103	C
27	C	66	C	104	C
28	C	67	C	105	B
29	D	68	B	106	B
30	C	69	B	107	A
31	D	70	C	108	B
32	D	71	C	109	B
33	D	72	C	110	B
34	C	73	B	111	A
35	C	74	B	112	B
36	C	75	B	113	A
37	C	76	C	114	B
38	D	77	B	115	B
39	D				
№ ст.	K _i	№ ст.	K _i	№ ст.	K _i
#	(нМ)	#	(нМ)	#	(нМ)
116	A	129	A	142	A
117	B	130	A	143	B
118	C	131	A	144	B
119	A	132	A	145	A
120	A	133	A	146	A
121	A	134	A	147	A
122	A	135	A	148	A
123	A	136	A	149	A
124	A	137	B	150	A
125	A	138	A	151	B
126	B	139	B	152	B
127	A	140	A	153	A
128	A	141	A	154	A
					168
					B

ПРИКЛАД 15

Аналізи антивірусної активності

Антивірусну ефективність сполук можна визначити за допомогою різних аналізів, виконуваних in vitro і in vivo Наприклад, сполуки можуть бути випробувані відповідно до аналізів реплікації вірусу in vitro При виконанні аналізів in vitro можна використовувати цілі клітини або виділені клітинні компоненти При виконанні аналізів in vivo використовують тваринні моделі для вірусних захворювань Прикладами таких тваринних моделей є, але не обмежуються ними, модель зараження гризунів вірусами Гепатита-В (HBV) і Гепатита-С (HCV), модель зараження бабаків вірусом Гепатита-В (HBV) і модель зараження шимпанзе вірусом Гепатита-В (HBV)

Незважаючи на те, що в цьому описі винаходоу

приведений ряд варіантів здійснення даного винаходу, очевидно, що на їхній основі можуть бути розроблені інші варіанти, що дозволять ефективно використовувати продукти і методи по цьому ви-

находу Тому обсяг даного винаходу обмежується лише запропонованою формулою винаходу, а не конкретними варіантами здійснення винаходу, приведеними як приклади