

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992674 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.06(22) Дата подачи заявки
2018.05.10(51) Int. Cl. C07D 409/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(54) ТИЕНОПИРИДИНЫ И БЕНЗОТИОФЕНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ IRAK4

(31) 62/504,956

(32) 2017.05.11

(33) US

(86) PCT/US2018/031945

(87) WO 2018/209012 2018.11.15

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

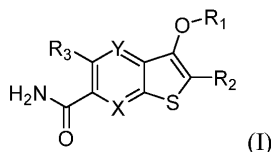
(72) Изобретатель:

Ахмад Салеем, Ли Лин, Негаш
Лидет А., Хайнс Джон (US)

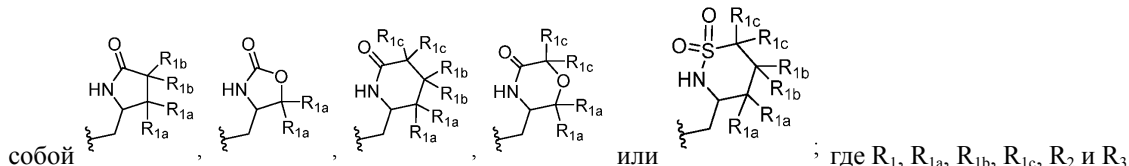
(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,
Угрюмов В.М. (RU)

(57) Предлагаются соединения формулы (I)



или их соли или пролекарства, где X представляет собой CR₄ или N; Y представляет собой CR₅ или N; при условии, что только один из X и Y представляет собой N; R₁ представляет



определены в настоящем документе. Также предлагаются способы применения таких соединений в качестве модуляторов IRAK4 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Данные соединения являются полезными для лечения, предупреждения или замедления развития воспалительных и аутоиммунных заболеваний или для лечения рака.

201992674

A1

A1

201992674

Тиенопиридины и бензотиофены в качестве ингибиторов IRAK4

Описание изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям тиенопиридина и бензотиофена, которые являются полезными в качестве ингибиторов киназ, включая модуляцию IRAK-4. В настоящем документе представлены соединения тиенопиридина и бензотиофена, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по изобретению, которые являются полезными для лечения состояний, связанных с модуляцией киназ, и способам ингибирования активности киназ, включая IRAK-4, у млекопитающего.

Члены семейства Toll/IL-1 рецепторов являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов (TLR) распознает молекулярные паттерны организмов инфекционного происхождения, в том числе бактерий, грибов, паразитов и вирусов (см. обзор Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адаптерных молекул в консервативный мотив цитоплазматического домена в рецепторе, называемый Toll/IL-1 рецепторным (TIR) доменом. За исключением TLR3 все TLR рекрутируют адаптерную молекулу MyD88. Семейство IL-1 рецепторов также содержит цитоплазматический TIR мотив и рекрутирует MyD88 в результате связывания с лигандом (см. обзор Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Члены семейства IRAK серин/треонин киназ рекрутируются на рецептор за счет взаимодействий с MyD88. Семейство состоит из четырех членов. Некоторые данные указывают на то, что IRAK4 играет особо важную и незаменимую роль в инициации передачи сигнала членов семейства TLR и IL-1R по MyD88-зависимому пути. Структурные данные подтверждают, что IRAK4 непосредственно взаимодействует с MyD88, а затем рекрутирует либо IRAK1, либо IRAK2 к рецепторному комплексу, что способствует дальнейшей передаче сигнала (Lin, S. et al., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 непосредственно фосфорилирует IRAK1, способствуя последующей передаче сигнала E3 убиквитин-лигазе TRAF6, что в результате приводит к активации серин/треонин киназы TAK1 с последующей активацией NFκB пути и MAPK каскада (Flannery, S. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Была идентифицирована популяция пациентов, у которых отсутствует экспрессия IRAK4 (Picard, C. et al.,

Science, 299:2076-2079 (2003)). Клетки этих пациентов не реагируют на все агонисты TLR, за исключением TLR3, а также на членов IL-1 семейства, включая IL-1 β и IL-18 (Ку, С. et al., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). Исключение киназы IRAK4 у мышей приводит к серьезной блокаде IL-1-, IL-18- и всех TLR-зависимых ответов, за исключением TLR3 (Suzuki, N. et al., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Напротив, исключение либо IRAK1 (Thomas, J.A. et al., *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. et al., *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000), либо IRAK2 (Wan, Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) приводит к частичной потере сигнала. Как было показано, IRAK4 также является единственным членом семейства IRAK, активность которого необходима для инициации передачи сигнала. Замена IRAK4 дикого типа в геноме мыши неактивной мутантной формой киназы (KDKI) нарушает передачу сигнала через все MyD88-зависимые рецепторы, включая IL-1, IL-18 и все TLR, за исключением TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. et al., *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); и Fraczek, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

По сравнению с животными дикого типа мыши IRAK4 KDKI показали значительно уменьшенную тяжесть заболевания в мышечных моделях рассеянного склероза (Staschke, K.A. et al., *J. Immunol.*, 183:568-577 (2009)), ревматоидного артрита (Koziczak-Holbro, M. et al., *Arthritis Rheum.*, 60:1661-1671 (2009)), атеросклероза (Kim, T.W. et al., *J. Immunol.*, 186:2871-2880 (2011) и Rekhter, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642-648 (2008)) и инфаркта миокарда (Maekawa, Y. et al., *Circulation*, 120:1401-1414 (2009)). Согласно описанию, ингибиторы IRAK4 блокируют все MyD88-зависимые сигналы. Было показано, что MyD88-зависимые TLR участвуют в патогенезе рассеянного склероза, ревматоидного артрита, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического синдрома, сепсиса, системной красной волчанки, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, аутоиммунного увеита, астмы, аллергии, диабета типа I и отторжения аллотрансплантата (Keogh, B. et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435-442 (2011); Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G. et al., *Mediators Inflamm.*, Article ID 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. et al., *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-1729 (2005); и Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010)). В диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфомах были идентифицированы активные с точки зрения онкогенеза мутации в MyD88, восприимчивые к ингибированию IRAK4 (Ngo, V.N. et al., *Nature*, 470:115-121 (2011)). Секвенирование

целого генома также выявило мутации в MyD88, ассоциированные с хроническим лимфолейкозом, что позволяет предположить, что ингибиторы IRAK4 также могут быть полезными при лечении лейкоза (Puente, X.S. et al., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

Дополнительно к блокированию передачи сигнала через TLR ингибиторы IRAK4 также блокируют передачу сигналов членами семейства IL-1. Было показано, что нейтрализация IL-1 является эффективной при многих заболеваниях, включая подагру; подагрический артрит; диабет типа 2; аутовоспалительные заболевания, включая криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), периодические синдромы, ассоциированные с рецептором TNF (TRAPS), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), болезнь Стилла у взрослых; системный ювенильный идиопатический артрит; инсульт; болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD); вялотекущую множественную миелому; рецидивирующий перикардит; остеоартрит; эмфизему (Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011) и Couillin, I. et al., *J. Immunol.*, 183:8195-8202 (2009)). В мышинной модели болезни Альцгеймера блокада IL-1 рецептора положительно влияла на когнитивные расстройства, уменьшала тау-патологию и снижала содержание олигомерных форм амилоида- β (Kitazawa, M. et al., *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011)). Также было показано, что IL-1 является важнейшим связующим звеном с приобретенным иммунитетом, управляющим дифференцировкой TH17 клеток в субпопуляцию эффекторных Т-клеток (Chung, Y. et al., *Immunity*, 30:576-587 (2009)). Таким образом, предполагается, что ингибиторы IRAK4 будут эффективны при заболеваниях, обусловленных TH17, включая рассеянный склероз, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный увеит и ревматоидный артрит (Wilke, C.M. et al., *Trends Immunol.*, 32:603-661 (2011)).

В WO2013/106612, WO2013/106614, WO2013/106641, WO2014/074657 и WO2014/074675 раскрыты замещенные пиридинные соединения, полезные в качестве ингибиторов киназ, включая модуляцию IRAK4.

Принимая во внимание заболевания, на которые может благотворно воздействовать терапия, включающая модуляцию протеинкиназ, становится совершенно очевидно, что новые соединения, способные модулировать протеинкиназы, такие как IRAK-4, и способы применения таких соединений могут оказать значительное благоприятное терапевтическое воздействие на широкий круг пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу тиенопиридинов и бензотиофен-замещенных соединений, которые, как было обнаружено, являются

эффективными ингибиторами протеинкиназ, включая IRAK-4. Эти соединения являются полезными в качестве фармацевтических средств, обладающих желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и показателями токсичности, которые являются важными для их лекарственной способности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), которые являются полезными в качестве ингибиторов IRAK-4 и пригодны для лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ ингибирования IRAK-4, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, причем лечение воспалительных заболеваний является даже более предпочтительным. В частности, воспалительные и аутоиммунные заболевания включают, но без ограничения, болезнь Крона, язвенный колит, астму, болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, хроническую обструктивную болезнь легких, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, кожную волчанку, псориаз, периодические синдромы, ассоциированные с криопирином (CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS), семейную средиземноморскую

лихорадку (FMF), болезнь Стилла у взрослых, системный ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, нейропатическую боль, подагру и подагрический артрит.

В другом варианте осуществления предлагается способ лечения подагры и подагрического артрита.

Другим предпочтительным вариантом осуществления является способ лечения метаболических заболеваний, включающих диабет типа 2 и атеросклероз.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения рака, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

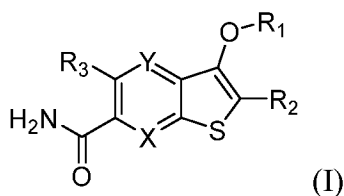
Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию в наборе с инструкциями по применению указанного соединения или композиции.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Эти и другие признаки изобретения будут представлены в развернутом виде в нижеприведенном описании.

Подробное описание изобретения

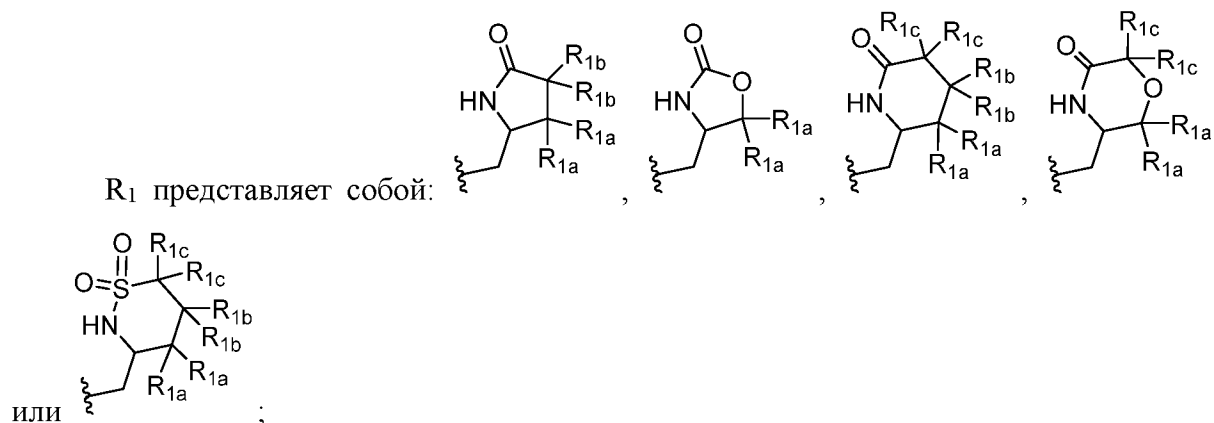
В первом аспекте настоящего изобретения предлагается по меньшей мере одно соединение формулы (I):



или его соль или пролекарство, где:

X представляет собой CR_4 или N;

Y представляет собой CR_5 или N; при условии, что только один из X и Y представляет собой N;



каждый R_{1a} независимо представляет собой H, -OH, F, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -фторалкокси или C_{3-6} -циклоалкил; или два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, -OH, F, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -фторалкокси или C_{3-6} -циклоалкил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1c} независимо представляет собой H, -OH, F, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -фторалкокси или C_{3-6} -циклоалкил; или два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

R_{1b} и R_{1c} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

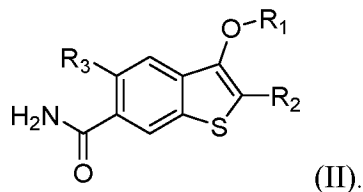
R_2 представляет собой H, галогено, C_{1-3} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R_3 представляет собой C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -фторалкокси или C_{3-6} -циклоалкокси;

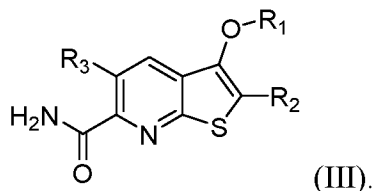
R_4 представляет собой H, галогено, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -фторалкил или C_{3-6} -циклоалкил; и

R_5 представляет собой H, галогено, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -фторалкил или C_{3-6} -циклоалкил.

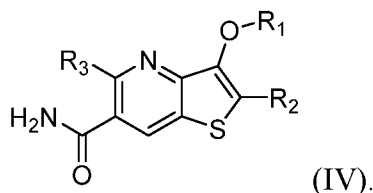
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где X представляет собой CR₄; Y представляет собой CR₅; и R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ определены в первом аспекте. Соединения данного варианта осуществления имеют структуру формулы (II):



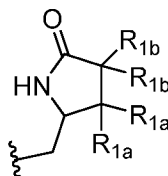
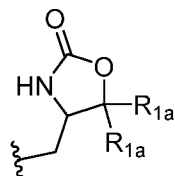
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где X представляет собой N; Y представляет собой CR₅; и R₁, R₂, R₃ и R₅ определены в первом аспекте. Соединения данного варианта осуществления имеют структуру формулы (III):

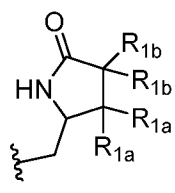


В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где X представляет собой CR₄; Y представляет собой N; и R₁, R₂, R₃ и R₄ определены в первом аспекте. Соединения данного варианта осуществления имеют структуру формулы (IV):

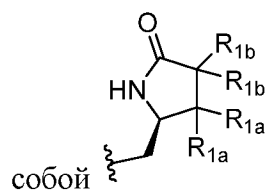


В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль или пролекарство, где R₁ представляет собой:  или ; и X, Y, R₂, R₃, R_{1a} и R_{1b} определены в первом аспекте. В данный вариант осуществления

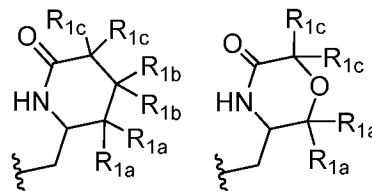
включены соединения, в которых R₁ представляет собой . Также, в

данный вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет

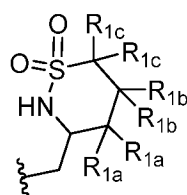


собой

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

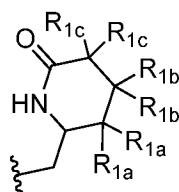


соль или пролекарство, где R_1 представляет собой:

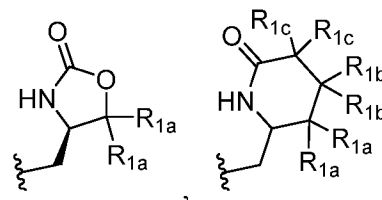


; и X, Y, R_2 , R_3 , R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} определены в первом аспекте. В данный

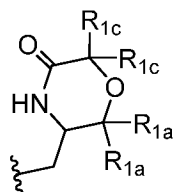
вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой



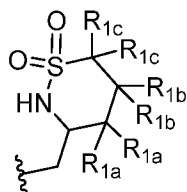
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его



соль или пролекарство, где R_1 представляет собой:



или



; и X, Y, R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены в

первом аспекте. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых

каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; каждый R_{1b} независимо

представляет собой H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ или циклопропил; и каждый R_{1c} представляет

собой H.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

соль или пролекарство, где каждый R_{1a} независимо представляет собой H, -OH, F, C_{1-}

залкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси или C₃₋₆циклоалкил; и X, Y, R₁, R₂ и R₃ определены в первом аспекте. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1a} независимо представляет собой H, -OH, F, C₁₋₃залкил, C₁₋₂фторалкил, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси или C₃₋₆циклоалкил. Также в данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C₁₋₂алкил; и соединения, в которых один R_{1a} представляет собой H, а другой R_{1a} представляет собой -OH, F, C₁₋₃залкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси или C₃₋₆циклоалкил.

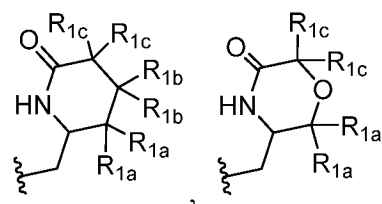
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; и X, Y, R₁, R₂ и R₃ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членное спироциклоалкильное кольцо.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где каждый R_{1b} независимо представляет собой H, -OH, F, C₁₋₃залкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси или C₃₋₆циклоалкил; и X, Y, R₁, R₂ и R₃ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1b} независимо представляет собой H, -OH, F, C₁₋₃залкил, C₁₋₂фторалкил, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси или C₃₋₆циклоалкил. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, -CH₃, -CHF₂ или циклопропил; и соединения, в которых один R_{1b} представляет собой H, а другой R_{1b} представляет собой F, -CH₃, -CHF₂ или циклопропил. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1b} представляет собой H; каждый R_{1b} представляет собой F; и соединения, в которых каждый R_{1b} представляет собой -CH₃.

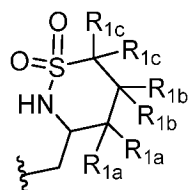
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; и X, Y, R₁, R₂ и R₃ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо. В этот вариант осуществления также включены

соединения, в которых два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членное спироциклоалкильное кольцо.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его

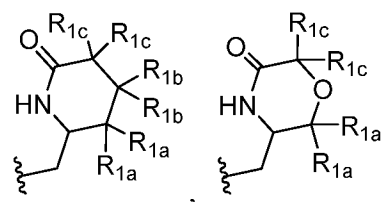


соль или пролекарство, где R_1 представляет собой:

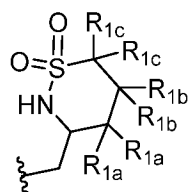


; каждый R_{1c} независимо представляет собой H, -OH, F, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; и X, Y, R_2 и R_3 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{1c} независимо обозначает H, -OH, F, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил. В этот вариант осуществления включены также соединения, в которых каждый R_{1c} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; и соединения, в которых каждый R_{1c} представляет собой H.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его



соль или пролекарство, где R_1 представляет собой:

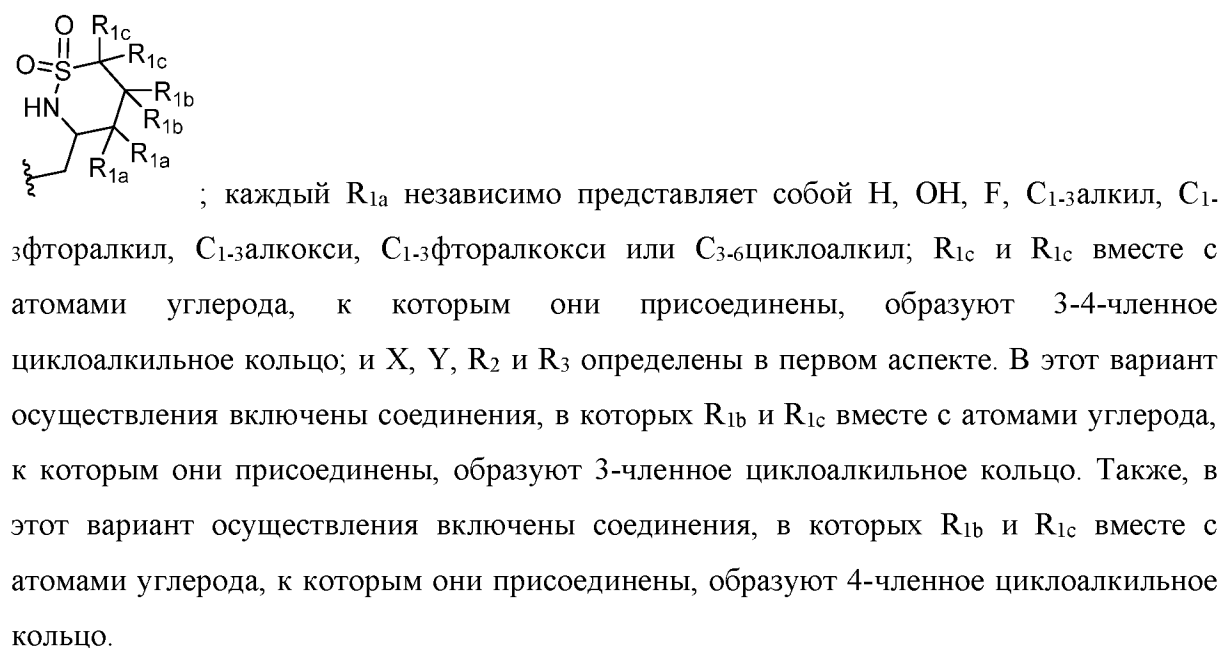
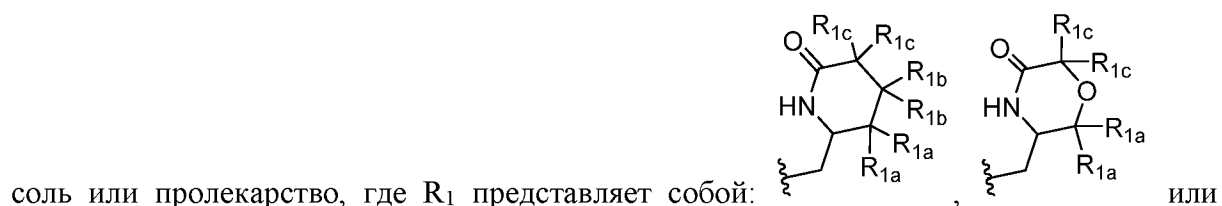


; два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; и X, Y, R_{1a} , R_{1b} , R_2 и R_3 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членное спироциклоалкильное кольцо.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо; каждый R_{1b} независимо представляет собой H, OH, F, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; и X, Y, R_1 , R_2 и R_3 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-членное циклоалкильное кольцо. Также, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-членное циклоалкильное кольцо.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его



В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где R_3 представляет собой C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкокси; и X, Y, R_1 , R_2 , R_4 и R_5 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой C_{1-3} алкокси и C_{3-6} циклоалкокси. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ или $-O(\text{циклопропил})$.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где X представляет собой CR_4 ; R_4 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; и Y, R_1 , R_2 , R_3 и R_5 определены

в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой H, F, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R_4 представляет собой H, F, $-CH_3$ или $-CF_3$; и соединения, в которых R_4 представляет собой H.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где Y представляет собой CR_5 ; R_5 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; и Y, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_5 представляет собой H, F, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R_5 представляет собой H, F, $-CH_3$ или $-CF_3$; и соединения, в которых R_5 представляет собой H.

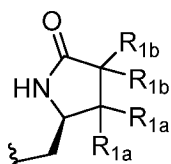
В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где каждый R_{1a} независимо представляет собой H, $-OH$, F, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; каждый R_{1b} независимо представляет собой H, $-OH$, F, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; каждый R_{1c} независимо представляет собой H, F, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо; R_2 представляет собой H, F, Cl, C_{1-2} алкил или C_{3-6} циклоалкил; R_3 представляет собой C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкокси; R_4 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; R_5 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; и X, Y и R_1 определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых X представляет собой CH . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых X представляет собой CH ; и Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ или циклопропил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-членное спироциклоалкильное кольцо; каждый R_{1c} представляет

собой H; R₂ представляет собой H или -CH₃; R₃ представляет собой -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ или -O(циклопропил); R₄ представляет собой H; R₅ представляет собой H; и X, Y и R₁ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых X представляет собой CH. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых X представляет собой CH; и Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C₁-алкил; каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, -CH₃, -CHF₂ или циклопропил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо; и X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых X представляет собой CH. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых X представляет собой CH; и Y представляет собой N.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль или пролекарство, где X представляет собой CH; Y представляет собой N; R₁



представляет собой: ; и R_{1a}, R_{1b}, R₂, R₃, R₄, R₅ определены в первом аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₄ представляет собой H; и R₅ представляет собой H. Также включены соединения, в которых один R_{1a} представляет собой H, а другой R_{1a} представляет собой H или C₁-алкил.

В одном варианте осуществления предлагается соединение формулы (I) или его соль, причем указанное соединение выбрано из следующих соединений: 3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (1); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (2); (S)-5-метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (3); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксамид (4); (S)-5-метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (5); 3-(((2S,3R)-3-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (6); 5-метокси-3-((5-оксоморфолин-3-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (7); 3-(((2S,3S,4R)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-

метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (8); 3-(((6S,7R)-7-этил-4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-6-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (9); 3-(((2S,3R)-3-этил-4,4-диметил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (10); 3-(((2S,4R)-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (11); 3-(((2S,3R)-3-(диформетил)-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (12); 5-метокси-3-(((2S)-4-метил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (13-14); 3-(((2S)-4-этил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (15-16); 5-метокси-3-(((2S,3R)-3-метил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (17); 3-(((2S,3S,4R)-3-циклопропил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (18); 3-(((2S,3R)-3-этил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокси-2-метилтиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (19); 5-циклопропокси-3-(((2S,3R)-3-этил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (20); 3-(((2S,3S)-4,4-дифтор-3-метил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (21); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокси-2-метилтиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (22); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (23); 5-циклопропокси-3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (24); (S)-5-метокси-2-метил-3-((5-окспирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (25); 3-(((4R,5S)-5-этил-2-оксооксазолидин-4-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (26); 3-(((2S,3S,4R)-4-фтор-3-метил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (27); 3-(((2S,3S,4S)-4-фтор-3-метил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (28); и 3-(((2S,3R)-3-этил-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксамид (29).

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IRAK4 IC₅₀ ≤ 0,6 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IRAK4 IC₅₀ ≤ 0,1 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения IRAK4 IC₅₀ ≤ 0,05 мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения $IRAK4 IC_{50} \leq 0,025$ мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения $IRAK4 IC_{50} \leq 0,015$ мкМ.

В одном варианте осуществления предлагаются соединения формулы (I), имеющие значения $IRAK4 IC_{50} \leq 0,01$ мкМ.

Определения

Отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания изобретения. Необходимо принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, несколько отличительных признаков изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть объединены в подкомбинации признаков изобретения. Подразумевается, что типичные или предпочтительные варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, являются иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Если в настоящем документе не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число. Например, «а» и «an» могут относиться либо к одному, либо к одному или нескольким.

Используемый здесь термин «соединения» относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не указано иное, подразумевается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения данных валентностей.

Определения, приведенные в настоящем документе, имеют преимущественное значение над определениями, приведенными в любом патенте, заявке на патент и/или публикации заявки на патент, включенными в настоящий документ путем ссылки.

Далее приведены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Данные определения распространяются на термины

всюду, где термины встречаются в описании изобретения (если в конкретных случаях определения терминов не содержат иных ограничений) индивидуально или в составе более распространенной группы.

Везде в описании специалист в данной области техники может выбрать группы и заместители у данных групп таким образом, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

В соответствии с правилом, применяемым в данной области техники, обозначение



используют в структурных формулах в настоящем документе с целью изобразить связь, которая является местом присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Термины «галогено» и «галоген», используемые в настоящем документе, относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «оксо» относится к группе =O.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной и прямой цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*например*, н-пропил и изопропил), бутил (*например*, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (*например*, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда появляются числа в индексе после символа «C», индекс определяет с большей конкретностью количество атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, «C₁₋₆алкил» обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью с одним-шестью атомами углерода.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «фторалкил» включает насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной и прямой цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что «C₁₋₄фторалкил» включает C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные

группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода по насыщенному кольцевому атому углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа «С», нижний индекс более детально определяет количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, « C_{3-6} циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы с тремя-шестью атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, « C_{1-3} алкокси» обозначает алкоксигруппы с одним-тремя атомами углерода.

Термины «фторалкокси» и «О(фторалкил)» представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь ($-\text{O}-$). Например, подразумевается, что « C_{1-4} фторалкокси» включает C_1 , C_2 , C_3 и C_4 фторалкоксигруппы.

Термин «спироциклоалкил» относится к карбоциклильному кольцу, присоединенному к молекулярному фрагменту атомом углерода в циклоалкильном кольце, который является общим с молекулярным фрагментом.

В контексте данного описания фраза «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам медицинской оценки являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ может быть использована лиофилизация.

Также, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также включены в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или более

молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Данная физическая ассоциация возникает, например, вследствие водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или более чем одна молекула растворителя включена в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» включает как фазу раствора, так и изолированные сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Методики сольватации хорошо известны в данной области.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники и описаны в следующих публикациях:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с целью получения композиции, содержащей 99% по массе или более соединения формулы (I) («по существу чистое» соединение), которую затем используют или составляют, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что фразы «стабильное соединение» и «стабильная структура» означают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективный терапевтический агент. Предполагается, что настоящее изобретение включает стабильные соединения.

Подразумевается, что фраза «терапевтически эффективное количество» включает некоторое количество одного соединения согласно настоящему изобретению, или некоторое количество комбинации заявленных соединений, или некоторое количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными в качестве ингибитора IRAK4; или эффективными для лечения или предупреждения аутоиммунных и/или воспалительных

заболеваний, таких как рассеянный склероз и ревматоидный артрит; или эффективными для лечения рака.

Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (a) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию болезненного состояния, но болезненное состояние еще не диагностировано как имеющееся; (b) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, то есть регрессию болезненного состояния.

Подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в соединениях по изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве типичного неограничивающего примера можно привести изотопы водорода, которые включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Соединения по настоящему изобретению, меченые изотопами, обычно могут быть получены с помощью стандартных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью методик, аналогичных методикам, приведенным в настоящем документе, с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в другом случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает дейтерированные метильные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

Полезность

Соединения по изобретению модулируют активность киназ, включая модуляцию IRAK-4. Другие типы киназной активности, которые можно модулировать с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, семейство Pelle/IRAK и их мутанты.

Соответственно, соединения формулы (I) являются полезными для лечения патологических состояний, связанных с модуляцией киназной активности, и, в частности, с селективным ингибированием активности IRAK-4 или ингибированием IRAK и других киназ семейства Pelle. Такие состояния включают заболевания, связанные с рецепторами семейства TLR/IL-1, в которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигнала. Кроме того, соединения формулы (I) обладают преимущественной селективностью по отношению к активности

IRAK-4, предпочтительно являясь по меньшей мере в 20-более чем в 1000 раз более селективными.

Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» относится к лечению болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (a) предупреждение или задержку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию болезненного состояния, но болезненное состояние еще не диагностировано как имеющееся; (b) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или ослабления, уменьшения интенсивности, облегчения или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Вследствие их активности в качестве селективных ингибиторов IRAK-4, соединения формулы (I) являются полезными для лечения заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR/IL-1, включая, но без ограничения, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, язвенный колит, астма, болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, хроническую обструктивную болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включая CAPS, TRAPS, FMF, болезнь Стилла у взрослых, системный ювенильный идиопатический артрит, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включая диабет типа 2, атеросклероз, инфаркт миокарда; деструктивные поражения костей, такие как резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, поражения кости, связанные с множественной миеломой; пролиферативные расстройства, такие как острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз; ангиогенные расстройства, такие как ангиогенные расстройства, включающие солидные опухоли, неоваскуляризация глаза и инфантильные гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекции и ЦМВ (CMV) ретинит, СПИД (AIDS), соответственно.

Более конкретно, специфические состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, включают, но без ограничения, панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит, обусловленный краснухой, острый синовит, болезнь, вызванную деструкцией β -клеток панкреатических островков; болезнь, характеризующуюся массивной инфильтрацией нейтрофилами; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную форму малярии, хроническую обструктивную болезнь легких, силикоз, легочный саркоидоз, резорбцию кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии, вызванные инфекцией, вызванную инфекцией вторичную кахексию, образование келоида, формирование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральную ишемию или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая острую гепатитную инфекцию (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ (HIV)-инфекцию и ЦМВ (CMV) ретинит, СПИД (AIDS), ARC или злокачественное новообразование и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при сердечных приступах, гипоксию органов, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение миокарда и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, обусловленные простагландин-эндопероксид синтазой-2, и обыкновенную пузычатку. Предпочтительными способами лечения являются такие способы, когда заболевание

выбрано из болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и обыкновенной пузырчатки. Альтернативно предпочтительными способами лечения являются такие способы, когда патологическое состояние выбрано из ишемического-реперфузионного повреждения, включая ишемическое и реперфузионное повреждение головного мозга в результате инсульта и ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда, вызванное инфарктом миокарда. Другим предпочтительным способом лечения является способ лечения, когда патологическое состояние представляет собой множественную миелому.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) являются полезными для лечения рака, включая макроглобулинемию Вальденстрема (WM), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), хронический лимфолейкоз (CLL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому кожи и первичную лимфому ЦНС.

Ингибиторы киназ по настоящему изобретению ингибируют также экспрессию индуцибельных провоспалительных белков, таких как простагландин эндопероксид синтаза-2 (PGHS-2), также известная как циклооксигеназа-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, другие патологические состояния, ассоциируемые с IRAK-4, включают отек, аналгезию, лихорадку и боль, такую как нейромышечная боль, головная боль, боль, вызванная онкологическим заболеванием, зубная боль и боль при артрите. Соединения по изобретению также можно применять в ветеринарной медицине для лечения вирусных инфекций, таких как лентивирусные инфекции, включая, но без ограничения, вирусную инфекционную анемию у лошадей; или ретровирусные инфекции, включая вирус иммунодефицита кошек, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота и вирус иммунодефицита собак.

Предполагается, что в настоящем документе каждый из терминов «IRAK-4-ассоциированное состояние» или «IRAK-4-ассоциированное заболевание или расстройство» охватывает все подробно идентифицированные выше патологические состояния, а также любое другое патологическое состояние, обусловленное IRAK-4-киназной активностью.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких патологических состояний, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. Подразумевается, что «терапевтически эффективное

количество» включает некоторое количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении индивидуально или в комбинации для ингибирования IRAK-4 и/или лечения заболеваний.

Способы лечения состояний, ассоциированных с IRAK-4 киназой, могут включать введение соединений формулы (I), отдельно или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими агентами, применимыми для лечения таких состояний. Соответственно, также подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает некоторое количество комбинации заявленных соединений, эффективное для ингибирования IRAK-4 и/или для лечения заболеваний, ассоциированных с IRAK-4.

Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессивные противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные агенты, такие как абакавир; антипролиферативные агенты, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF, и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или его производные.

Приведенные выше другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут быть использованы, например, в таких количествах, как указано в *Physicians' Desk Reference* (PDR, Настольном справочнике врача) или в количествах, определенных иным образом любым специалистом в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, способные лечить патологические состояния, ассоциированные с IRAK-4 киназой, включая заболевания, опосредуемые рецепторами семейства TLR и IL-1, как описано выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические агенты, как описано выше, и могут быть составлены, например, с применением общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желательного введения (*например*, вспомогательных веществ, связующих агентов, консервантов, стабилизаторов, вкусоароматических добавок и т.д.) согласно методикам, хорошо известным в области технологии изготовления лекарственных средств.

Соответственно, настоящее изобретение включает также композиции, содержащие одно или более соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, как правило, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов в организм животных, в частности, млекопитающих. Фармацевтически приемлемые носители составляют с учетом ряда факторов, хорошо известных среднему специалисту в данной области техники. Эти факторы включают, но без ограничения, тип и природу активного агента, из которого готовят композицию; субъекта, для введения которому предназначена содержащая агент композиция; предполагаемый способ введения композиции; и терапевтическое показание, для которого эта композиция предназначена. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также целый ряд твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители, помимо активного агента, могут включать ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по различным причинам, *например*, стабилизаторы активного агента, связующие и т.д., хорошо известные среднему специалисту в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых при их отборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, например, таких как учебник Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединения формулы (I) можно вводить любым способом, подходящим для заболевания, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости обработки на определенном участке («сайт-специфическом») или от количества доставляемого соединения формулы (I).

Данное изобретение также включает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или более нетоксичных, фармацевтически

приемлемых носителей и/или разбавителей, и/или адъювантов (совместно именуемых в настоящем документе как вещества «носители»), и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) можно вводить любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для планируемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе, интраваскулярно, внутривенно, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно и интрастернально, с использованием препаратов в стандартной лекарственной форме, содержащих стандартные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Данная смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например, стеарат магния, и разрыхляющий агент, такой как кросповидон. Смесь, содержащая носитель, может быть использована для наполнения желатиновых капсул или может быть спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной лекарственной формы или путем инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Предпочтительно фармацевтическая композиция представлена в виде стандартной лекарственной формы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может варьироваться в широких пределах, в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с использованием стандартных методик.

Любая фармацевтическая композиция по настоящему документу может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Типичные пероральные препараты включают, но без ограничения, например, таблетки, драже, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для

перорального введения, могут быть получены с использованием любых методик, известных в области изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтических препаратов, приятных на вкус и вид, в фармацевтическую композицию по настоящему изобретению может быть включен по меньшей мере один агент, выбранный из подслащивающих агентов, ароматизаторов, окрашивающих агентов, агентов, уменьшающих раздражение слизистой оболочки, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают, но без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинил-пирролидон и гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может не иметь покрытия или может иметь покрытие, нанесенное с использованием известных методик, чтобы скрыть неприятный вкус неприятного на вкус лекарственного средства или замедлить растворение и абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте и тем самым пролонгировать действие активного ингредиента. Типичные водорастворимые вещества, маскирующие вкус, включают, но без ограничения, гидроксипропил-метилцеллюлозу и гидроксипропил-целлюлозу. Типичные замедляющие вещества включают, но без ограничения, этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция; фосфат кальция; и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, вазелиновое масло и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные вспомогательные вещества, подходящие для изготовления водной суспензии, включают, но без ограничения, например, суспендирующие агенты, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или увлажняющие агенты, такие как, например, природные фосфатиды, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтилен стеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными жирными кислотами и гекситом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбит моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными жирными кислотами и ангидридами гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водная суспензия может также содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-п-гидроксibenзоат; по меньшей мере один окрашивающий агент; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подслащивающий агент, включая, но без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии могут быть получены, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) в любом растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло; и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, вазелиновое масло. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин; и цетиловый спирт. Для получения масляной суспензии, приятной на вкус, в масляную суспензию может быть добавлен по меньшей мере один из описанных выше подслащивающих агентов и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, включая, но без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с

одним диспергирующим и/или увлажняющим агентом; по меньшей мере одним суспендирующим агентом; и/или по меньшей мере одним консервантом. Подходящие диспергирующие, увлажняющие и суспендирующие агенты уже описаны выше. Типичные консерванты включают, но без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещества, включая, но без ограничения, например, подслащивающие агенты; ароматизаторы; и окрашивающие агенты.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), может быть получена, например, в виде эмульсии типа «масло-в-воде». Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов с использованием известных способов. Масляная фаза может представлять собой, но без ограничения, например, растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, вазелиновое масло; и смеси указанных масел. Масляная фаза может содержать только эмульгатор, масляная фаза также может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жировым или масляным компонентом, или одновременно с жировым и масляным компонентом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но без ограничения, например, природные фосфатиды, например, лецитин соевых бобов; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, образованные жирными кислотами и ангидридами гексита, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Предпочтительно, когда гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Также предпочтительно, когда эмульсия включает как масляный, так и жировой компонент. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами), или без него/них, составляют так называемый эмульгирующий воск, и данный воск вместе с масляным и жировым компонентом составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу препаратов в форме крема. Эмульсия также может содержать подслащивающий агент, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт,

моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, дистеарат глицерина, одни или с воском, или другие вещества, хорошо известные в данной области техники.

Соединения формулы (I) также могут быть введены, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно с помощью любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Типичные инъекционные формы включают, но без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде; и водные или масляные суспензии.

Препараты для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Данные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или более носителей или разбавителей, используемых в препаратах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных агентах. Другие адъюванты и методики введения хорошо известны в фармацевтической области. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (а именно Captisol), веществами, пригодными для солюбилизации в системе соразтворителей (а именно пропиленгликолем) или веществами, пригодными для мицеллярной солюбилизации (а именно Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В качестве приемлемых носителей и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия типа масло-в-воде может быть получена, например, путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) смешивания масляной фазы, содержащей соединение формулы (I), со смесью воды и глицерина; и 3) перемешивания данной смеси с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена в соответствии с методиками, известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть получена с использованием стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или суспендирующей среды, таких как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Твины, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие похожие полимерные матриксы для доставки, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных эфиров глицерина с насыщенными жирными кислотами растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидроортофосфат натрия, гидроортофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Кроме того, для улучшения доставки соединений, соответствующих структурным формулам, описанным в настоящем документе, могут быть успешно использованы циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или их химически модифицированные

производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил-циклодекстрины, или другие солюбилизированные производные.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы, в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками, для получения лекарственных агентов, предназначенных для введения пациентам, включая человека и других млекопитающих. Данные фармацевтические композиции могут быть подвергнуты стандартным фармацевтическим операциям, используемым в фармацевтической области, таким как стерилизация, и/или могут содержать стандартные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, буферные агенты и т.д. Дополнительно на таблетки и пилюли могут быть нанесены кишечнорастворимые покрытия. Такие композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, подслащивающие агенты, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Количества вводимых соединений и режим введения, которые используют для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению, зависят от ряда факторов, включая возраст, массу, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения, и конкретно используемое соединение. Соответственно, режим введения может изменяться в широких пределах, но может быть определен в рабочем порядке с использованием стандартных методик. Подходящая суточная доза может составлять от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена в виде 1-4 доз в сутки. Другие режимы введения включают одну дозу в неделю и одну дозу каждые два дня.

Для терапевтических целей активные соединения по настоящему изобретению обычно используют в комбинации с одним или несколькими адъювантами, подходящими для указанного пути введения. Соединения, предназначенные для перорального введения, могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, эфирами целлюлозы с алкановыми кислотами, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевой и кальциевой солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинил-пирролидоном и/или поливиниловым спиртом, и затем таблетированы или инкапсулированы для удобства введения. Такие

капсулы или таблетки могут содержать препарат с контролируемым высвобождением в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, адъюванта и наполнителя. Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем документе готовое изделие включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) инструкцию по применению, в которой указывается, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения сердечно-сосудистого заболевания, диуреза и/или натрийуреза. В другом варианте осуществления в инструкции по применению указывается, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения сердечно-сосудистого нарушения, диуреза и/или натрийуреза. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) расположены во втором контейнере, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах своих границ.

Первый контейнер представляет собой сосуд, который используется для того, чтобы содержать фармацевтическую композицию. Этот контейнер может быть предназначен для изготовления, хранения, транспортировки и/или розничной/оптовой продажи. Подразумевается, что первый контейнер представляет собой бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубик (*например*, для препарата в виде крема) или любой другой контейнер, используемый для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой контейнер, который используется для того, чтобы содержать первый контейнер и необязательно инструкцию по применению.

Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (*например*, картонные или пластиковые), ящики, картонную тару, пакеты (*например*, бумажные или пластиковые пакеты), пакетики-саше и мешки. Инструкция по применению может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления, или она может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению находится снаружи второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера предпочтительно, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена с помощью клейкой ленты, клея, скобы или другим способом прикрепления. Альтернативно инструкция по применению может находиться рядом или соприкасаться с внешней стороной второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению представляет собой этикетку, бирку, маркер или другой содержащий текст лист бумаги, на котором указана информация, касающаяся фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация обычно определяется агентством по регулированию, контролирующим область, в которой будет продаваться готовое изделие (*например*, Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США). Предпочтительно в инструкции по применению конкретно указаны показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Инструкция по применению может быть изготовлена из любого материала, на котором человек сможет прочесть информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно инструкция по применению представляет собой пригодный для печатания материал (*например*, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой подложкой), на котором сформирована желаемая информация (*например*, напечатана или нанесена).

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы представленными ниже способами в сочетании со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, известными специалистам. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, представленные ниже.

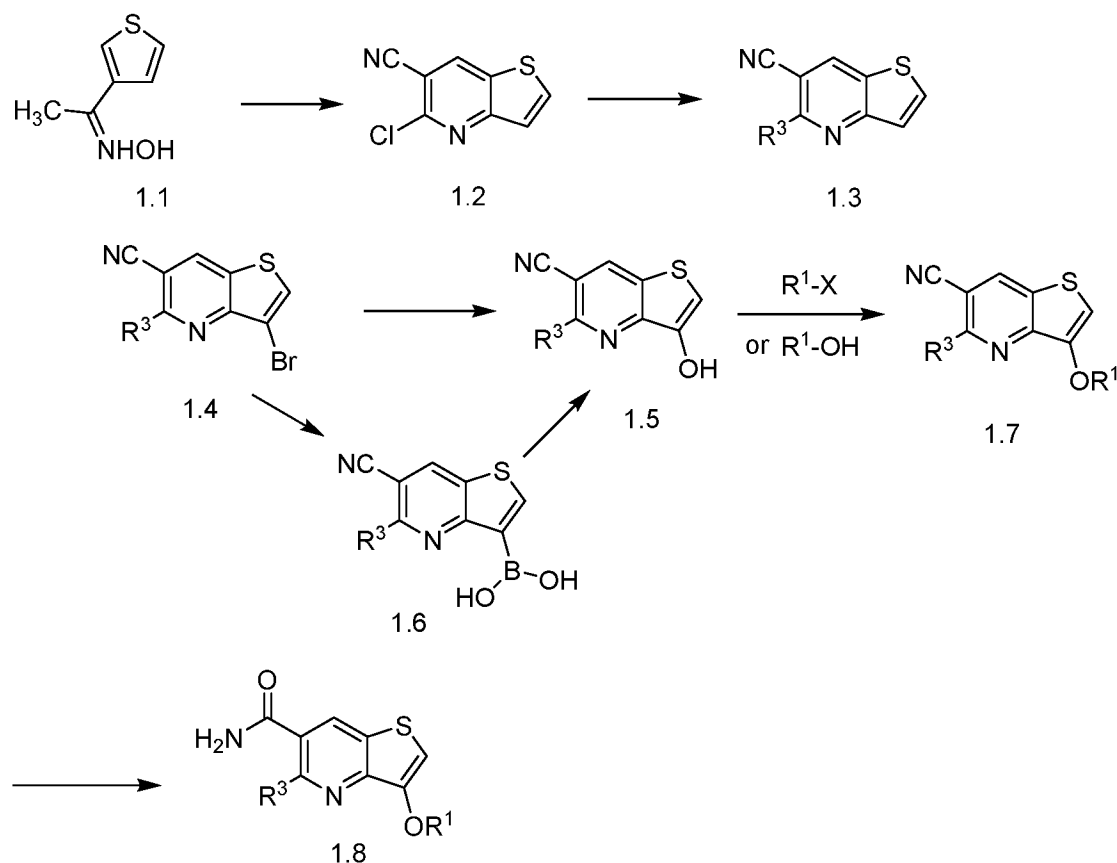
Реакции и способы, описанные в данном разделе, проводят в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, и являются подходящими для осуществления превращений. Также, следует понимать, что в представленном ниже описании методов синтеза все предлагаемые условия реакций, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуры реакции, продолжительность эксперимента и методы обработки, выбраны таким образом, чтобы эти условия были для реакции стандартными, которые легко узнает специалист в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие на различных участках молекулы, должны быть совместимы с предполагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны специалистам в данной области техники, в ином случае должны применяться другие методы. Иногда требуется решение изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса вместо другой для того, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Кроме того, следует учитывать, что другим важным фактором при планировании любого способа синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционноспособных функциональных групп в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описываются многие варианты, для квалифицированного практикующего специалиста является Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со способами, показанными на следующих схемах. На схеме 1 промежуточное соединение тиенопиридин 1.2 может быть получено из оксима 1.1, как описано в US 2010/298334. Обработка промежуточного соединения 1.2 различными алкоксидами, такими как метоксид натрия, в растворителях, таких как метанол, может обеспечить получение соответствующих алкокси промежуточных соединений 1.3 (например, $R_3 = OCH_3$). Введение галогеногруппы, такой как бром, в 3-положение 1.3 обеспечивает получение 1.4, что может быть достигнуто путем обработки N-бромсукцинимидом в растворителях, таких как DMF. Бромогруппа 1.4 может быть заменена гидроксильной группой путем прямой обработки 1.4 водой в присутствии Rock Phos PD G3 и карбоната цезия в растворителях, таких как диоксан, с получением 1.5. Альтернативно, соединение 1.5 может быть получено в 2 стадии из 1.4 через соответствующую бороновую кислоту 1.6. Обработка 1.4 бис-пинаколатодибороном в присутствии

аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ и ацетата калия в растворителях, таких как диоксан, обеспечивает получение соединения 1.6, которое может быть превращено в 1.5 путем обработки пероксидом водорода в присутствии основания, такого как карбонат натрия или калия, в растворителях, таких как THF и вода.

Сочетание гидроксисоединения 1.5 с промежуточными соединениями, охватывающими R-группы соединений формулы I, может быть осуществлено с помощью реакций нуклеофильного замещения при RX, где X представляет собой тозилат, мезилат или галогенид, такой как хлорид или бромид. Альтернативно, соединение 1.5 можно связать непосредственно со спиртами ROH посредством реакции Мицунобу с получением 1.7. Обработка 1.7 карбонатом калия и пероксидом водорода в растворителях, таких как DMSO, обеспечивает получение соединения формулы I.

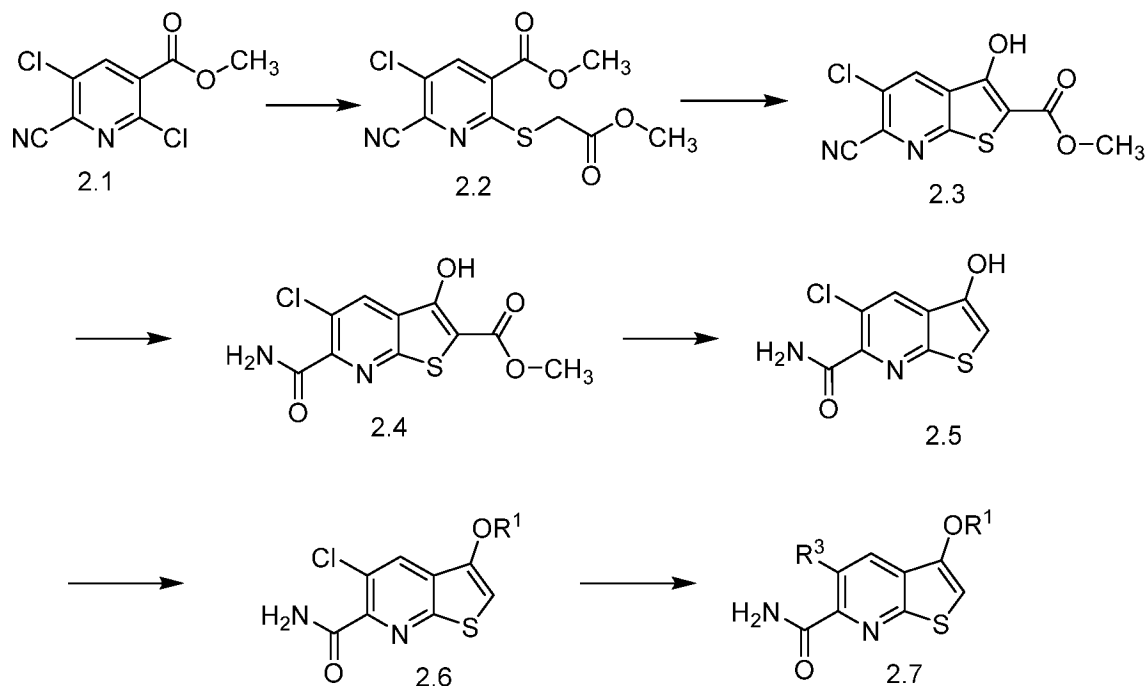
Схема 1



Некоторые соединения формулы I могут быть получены, как показано на схеме 2. Замена хлорогруппы в положении 2 соединения 2.1 сложным эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии основания, такого как LiHMDS, в растворителях, таких как THF, обеспечивает получение промежуточного соединения 2.2. Превращение 2.2 в 2.3 может быть достигнуто путем обработки основанием, таким как DBU, в толуоле. Гидролиз нитрила 2.3 для получения первичного амида 2.4 может

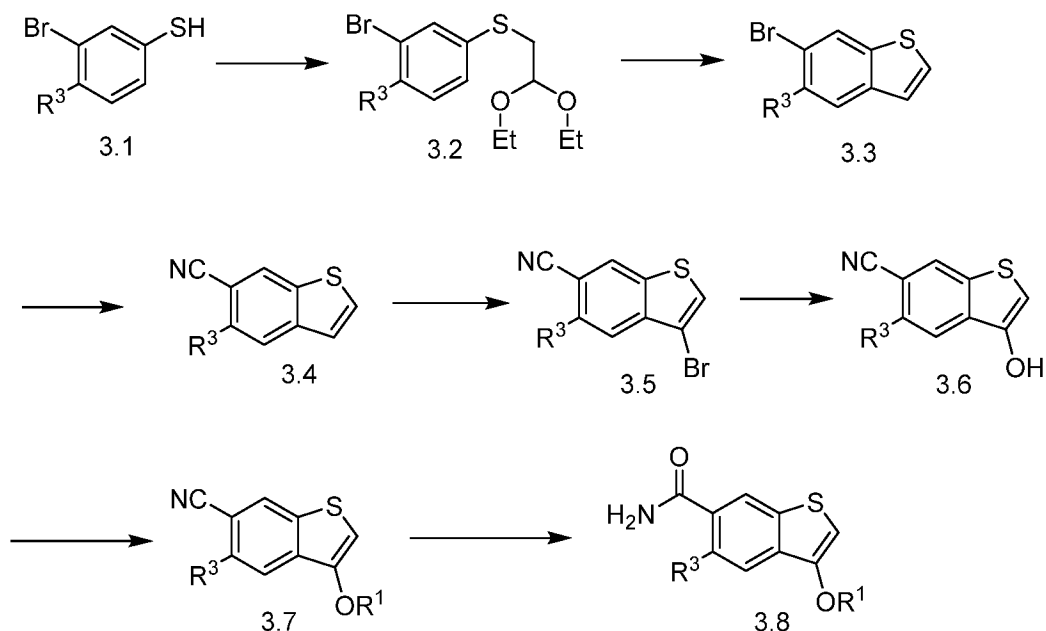
быть осуществлен путем обработки кислотой, такой как концентрированная серная кислота. Соединение 2.4 может быть превращено в 2.5 путем обработки трет-бутоксидом калия в DMSO при температуре около 80°C. Реакция сочетания 2.5 с R¹OH или R¹X, как описано на схеме 1, может обеспечить получение соединений формулы 2.6. Соединение 2.6 может быть превращено в 2.7 путем нуклеофильного замещения хлорогруппы с получением соединений общей формулы I.

Схема 2



Некоторые соединения формулы I могут быть получены, как показано на схеме 3. Алкилирование тиола 3.1 диэтилацеталем бромацетальдегида в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителях, таких как DMF, обеспечивает получение соединения 3.2, которое может быть превращено в бензотиофен 3.3 путем нагревания в растворителях, таких как хлорбензол, в присутствии полифосфорной кислоты. Реакция может обеспечить образование смеси 3.3 и соответствующего региоизомерного продукта. Превращение бромогруппы 3.3 в циано для получения 3.4 может быть осуществлено путем обработки цианидом цинка в присутствии тетракиса палладия в растворителях, таких как DMF. Нитрил 3.4 может быть превращен в соответствующие соединения формулы I согласно последовательности, описанной для схемы I.

Схема 3



Примеры

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием способов, описанных в следующих примерах, и похожих способов. Методики и условия, применяемые в этих примерах, и соединения, полученные в этих примерах, не следует рассматривать как ограничительные, они приведены для демонстрации того, как могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные материалы и реагенты, использованные в этих примерах, когда соединения не получены описанным в настоящем документе способом, являются, как правило, коммерчески доступными или описаны в химической литературе, или могут быть получены способами, описанными в химической литературе. Изобретение дополнительно определено в следующих примерах. Следует понимать, что примеры представлены только в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области техники может определить основные характеристики изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации, чтобы адаптировать изобретение к различным применениям и условиям. В результате изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными в данном документе ниже, а скорее определено прилагаемой формулой изобретения.

В приведенных примерах выражение «высушен и сконцентрирован» обычно относится к сушке раствора в органическом растворителе над сульфатом натрия или

сульфатом магния с последующей фильтрацией и удалением растворителя из фильтрата (обычно при пониженном давлении и при температуре, подходящей для обеспечения стабильности получаемого продукта). Колоночную хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с силикагелем, используя хроматографическую систему среднего давления со средой ISCO (Teledyne Corporation), элюируя указанным растворителем или смесью растворителей. Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводили с использованием колонки с обращенной фазой (Waters SunFire C18, Waters XBridge C18, PHENOMENEX® Axia C18, YMC S5 ODS или т.п.), имеющей размер, подходящий для количества разделяемого материала, градиентное элюирование обычно осуществляли с увеличивающейся концентрацией метанола или ацетонитрила в воде, содержащей также 0,05% или 0,1% трифторуксусной кислоты или 10 мМ ацетата аммония, со скоростью элюирования, подходящей для размера колонки и метода разделения.

Химические названия давали, используя программу ChemDraw Ultra, версию 9.0.5 (CambridgeSoft). В данном описании используются следующие сокращения:

aq.	водный
рассол	насыщенный раствор хлорида натрия
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCM	дихлорметан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPF	1,1'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)ферроцен
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
г	грамм(граммы)
ч	час(часы)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC/MS	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
LiHMDS	литий бис(триметилсилил)амид
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

комплекс с дихлорметаном

PPA полифосфорная кислота

TEA триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

Методы HPLC и LC/MS:

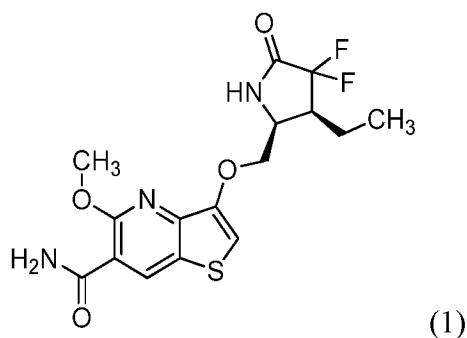
Метод А: колонка Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), градиент от 5:95 MeCN-вода, каждый с 10 mM ацетатом аммония, до 95:5 MeCN-вода, каждый с 10 mM ацетатом аммония, при 0,8 мл/мин в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 мин, температура колонки 50°C.

Метод В: колонка Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), градиент от 2:98:0,1 MeCN-вода-TFA до 98:2:0,1 MeCN-вода-TFA при 0,8 мл/мин в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 мин, температура колонки 50°C.

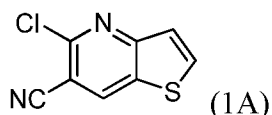
Метод С: колонка Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), градиент от 5:95:0,1 MeCN-вода-TFA до 95:5:0,1 MeCN-вода-TFA при 1 мл/мин в течение 3 минут, затем удерживание 0,75 мин, температура колонки 50°C.

ПРИМЕР 1

3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-окспирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]-
пиридин-6-карбоксамид



Промежуточное соединение 1A: 5-Хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



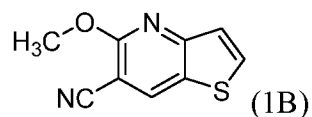
К раствору 1-(тиофен-3-ил)этанона (25 г, 198 ммоль) в этаноле (450 мл) и воде (150 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (27,5 г, 396 ммоль), а затем ацетат натрия (32,5 г, 396 ммоль). Смесь осторожно нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем добавляли

ледяную воду (200 мл) и смесь хранили при 4°C в течение ночи. Осадок собирали фильтрованием с получением оксима (Z)-1-(тиофен-3-ил)этанона (26,5 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

POCl_3 (46,5 мл, 0,499 моль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору оксима (Z)-1-(тиофен-3-ил)этанона (7,06 г, 0,05 моль) в эфире (0,3 л) при 7-10°C (PCT Int. Appl. 2010 13565). Смесь перемешивали при 7-10°C в течение 2 ч, а затем по каплям добавляли DMF (12 мл, 0,155 моль). Реакционную смесь нагревали для отгонки большей части эфира до тех пор, пока внутренняя температура постепенно не достигала 110°C. Смесь нагревали при 110°C в течение еще 1 ч. Затем осторожно маленькими порциями добавляли гидрохлорид гидроксилamina (6,95 г, 0,100 моль) при температуре приблизительно 110°C и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин при 110°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

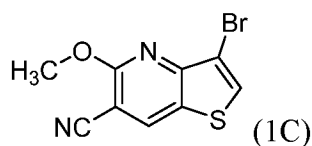
Смесь медленно выливали в перемешиваемую смесь льда и воды. Осажденное коричневое твердое вещество выделяли фильтрованием. Реакцию повторяли таким образом, что всего было израсходовано 27 г оксима (Z)-1-(тиофен-3-ил)этанона с получением 5-хлортиено-[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (13,5 г).

Промежуточное соединение 1B: 5-Метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



Суспензию 5-хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (1,71 г, 8,79 ммоль) и метоксида натрия (25% в MeOH) (2,130 мл, 9,31 ммоль) в MeOH (35 мл) перемешивали при 55°C в течение 5,5 ч. Смесь концентрировали, разбавляли EtOAc, промывали водой (2x), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой продукт растирали с гексанами с получением 5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (1,56 г, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (d, $J=0.6$ Гц, 1H), 7.96 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.44 (dd, $J=5.5, 0.6$ Гц, 1H), 4.13 (s, 3H).

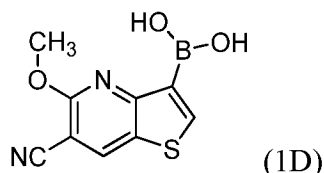
Промежуточное соединение 1C: 3-Бром-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



Раствор 5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (3,15 г, 16,56 ммоль) и NBS (3,54 г, 19,87 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь

оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем добавляли воду (20 мл). Твердый осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали водой и растирали с MeOH с получением 3-бром-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (3,14 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 3H).

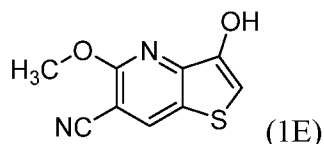
Промежуточное соединение 1D: (6-циано-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-3-ил)бороновая кислота



Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (49,3 г, 194 ммоль), 3-бром-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (47,5 г, 177 ммоль), ацетата калия (34,6 г, 353 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11,53 г, 14,12 ммоль) в THF (700 мл) продували азотом в течение приблизительно 10 минут и перемешивали при 60°C в течение ночи. Анализ LC/MS показал, что реакция прошла не полностью (осталось около 20% исходного материала). Добавляли дополнительное количество палладиевого катализатора (2 г) и реакционную смесь перемешивали при 70°C (температура бани) в течение 5 ч.

Смесь охлаждали до 15°C, а затем добавляли водный раствор (приблизительно 10%) N-ацетил-L-цистеина (примерно 300 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В течение этого времени происходило осаждение коричневого твердого вещества, которое отделяли фильтрованием с получением сырой (6-циано-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-3-ил)бороновой кислоты (40 г, выход сырого продукта 97%) (коричневое твердое вещество). LC/MS (Метод А) t_R 0,7 мин, m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 1E: 3-Гидрокси-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил

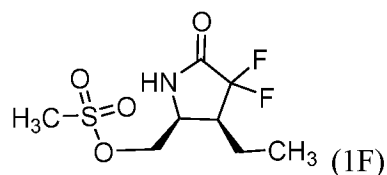


К раствору карбоната натрия (3,12 г, 29,5 ммоль) в воде (200 мл) добавляли раствор (6-циано-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,3 г, 9,83 ммоль) в THF (500 мл). К полученной прозрачной реакционной смеси при

перемешивании при комнатной температуре добавляли 35% пероксида водорода (2,87 г, 29,5 ммоль). Реакционную смесь контролировали с помощью LC/MS с использованием молекулярных ионов исходного материала и желаемого продукта (исходный материал и желаемый продукт продемонстрировали идентичные времена удерживания в двух отдельных системах LC/MS).

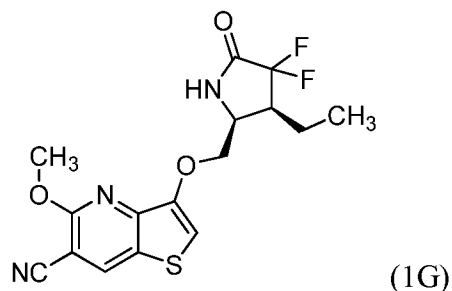
После перемешивания при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой последовательно промывали полунасыщенным тиосульфатом натрия (2х) и рассолом (1х). Все водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/DCM:MeOH с градиентом от 100:0 до 90:10) с получением 3-гидрокси-5-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбонитрила (1,55 г, выход 76%). LC/MS (Метод А) t_R 0,7 мин, m/z 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 1F: ((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)-метилметансульфонат



Метансульфонилхлорид (52,6 мкл, 0,675 ммоль) и TEA (111 мкл, 0,798 ммоль) последовательно добавляли к перемешиваемому раствору (4S,5S)-4-этил-3,3-дифтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (110 мг, 0,614 ммоль) (см. WO 2015/150995) в THF (0,1 мл) и DCM (0,3 мл) при -10°C , перемешивали в течение 5 мин и оставляли нагреваться до 0°C . Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/EtOAc-MeOH с градиентом от 100:0 до 90:10, легко элюируется) с получением ((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)-метилметансульфоната (150 мг, выход 95%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.08 (br s, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1G: 3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбонитрил



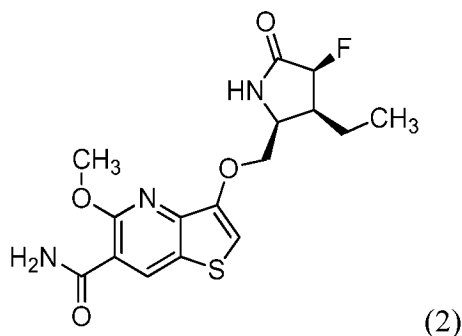
Смесь ((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)-метилметансульфоната (150 мг, 0,583 ммоль), 3-гидрокси-5-метокситиено[3,2-b]-пиридин-6-карбонитрила (110 мг, 0,533 ммоль) поглощали в THF (3 мл) и концентрировали до сухого состояния. Остаток и безводный карбонат цезия (348 мг, 1,067 ммоль) поглощали в DMF (3 мл) и нагревали при 90°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексан-EtOAc с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением 3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (170 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. LC/MS (Метод А) *t_R* 0,88 мин, *m/z* 368 [M+H]⁺.

Пример 1:

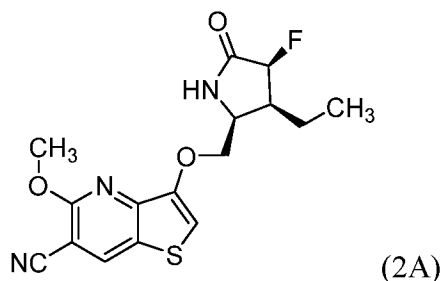
Пероксид водорода (35%, 135 мг, 1,388 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (170 мг, 0,463 ммоль) и карбоната калия (192 мг, 1,388 ммоль) в DMSO (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной HPLC (колонка ODS/вода-MeOH-TFA с градиентом от 90:10:0,05 до 10:90:0,05) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM и нескольких каплях MeOH, и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением продукта, который перекристаллизовывали из MeOH с получением 3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамида (82 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества (концентрация маточного раствора дала 40 мг менее чистой партии). LC/MS (Метод А) *t_R* 0,72 мин, *m/z* 386 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄ + CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.31 (dd, J=8.8, 3.5 Гц, 1H), 4.22-4.07 (m, 5H), 2.92-2.56 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.4 Гц, 3H).

ПРИМЕР 2

3-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]-
пиридин-6-карбоксамид



Промежуточное соединение 2A: 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-
оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



Мезилхлорид (148 мкл, 1,904 ммоль) и TEA (314 мкл, 2,250 ммоль) добавляли последовательно к перемешиваемому раствору (3S,4S,5S)-4-этил-3-фтор-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (279 мг, 1,731 ммоль) в DCM (5 мл) при -10°C, перемешивали в течение 5 мин и затем оставляли нагреваться до 0°C. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением сырого продукта.

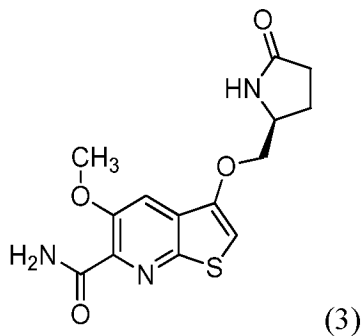
Сырой продукт и 3-гидрокси-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил (321 мг, 1,558 ммоль) поглощали в DMF (5 мл), а затем добавляли карбонат цезия (1128 мг, 3,46 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексан-EtOAc с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (200 мг, выход 33%). LC/MS (Метод B) *t_R* 0,86 мин, *m/z* 350 [M+H]⁺.

Пример 2: 3-(((2S,3S,4S)-3-Этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид

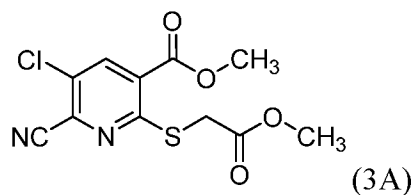
Пероксид водорода (35%, 167 мг, 1,717 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрила (200 мг, 0,572 ммоль) и карбоната калия (237 мг, 1,717 ммоль) в DMSO (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной HPLC (колонка ODS/вода-MeOH-TFA от 90:10:0,1 до 10:90:0,1) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM + несколько капель MeOH и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением продукта, который растирали с MeOH с получением 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамида (125 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.84 (dd, J=53.1, 5.6 Гц, 1H, перекрывается с пиком воды), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 5H), 2.76-2.49 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -200.62 (s, 1F). LC/MS (Метод В) t_R 0.7 мин, m/z 368 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 3

(S)-5-Метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



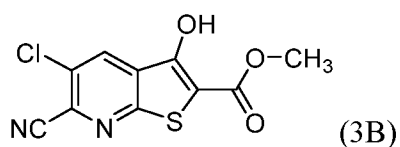
Промежуточное соединение 3A: Метил 5-хлор-6-циано-2-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)никотинат



Метил 2,5-дихлор-6-цианоникотинат (0,495 г) получали из 2,5-дихлорникотината, как описано в *PCT Intl Appl.*, 2011130342.

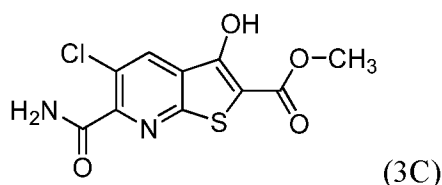
LiHMDS (1 M в THF) (1,35 мл, 1,35 ммоль) добавляли при 0°C к раствору метил 2-меркаптоацетата (0,12 мл, 1,29 ммоль) в THF (1 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли раствор метил 2,5-дихлор-6-цианоникотината (0,297 г, 1,29 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили водой. Смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным NH_4Cl , сушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексаны/этилацетат с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением метил 5-хлор-6-циано-2-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)никотината (0,258 г, выход 66,7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.36 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3B: Метил 5-хлор-6-циано-3-гидрокситиено[2,3-b]-пиридин-2-карбоксилат



Раствор метил 5-хлор-6-циано-2-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)никотината (0,258 г, 0,86 ммоль) и DBU (0,142 мл, 0,94 ммоль) в толуоле (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли HCl (1N) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали EtOAc, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексаны-этилацетат с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением метил 5-хлор-6-циано-3-гидрокситиено[2,3-b]-пиридин-2-карбоксилата (0,181 г, выход 79%) в виде оранжевого твердого вещества. LC/MS (Метод А) t_R 0.72, m/z 267 [M-H]. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

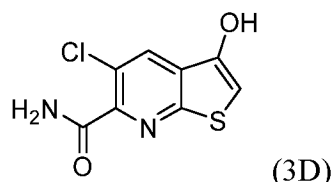
Промежуточное соединение 3C: Метил 6-карбамоил-5-хлор-3-гидрокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат



Раствор метил 5-хлор-6-циано-3-гидрокситиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (0,602 г, 2,24 ммоль) в серной кислоте (3 мл, 56,3 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 часов, охлаждали до 0°C, а затем добавляли 1N HCl. Полученное осажденное

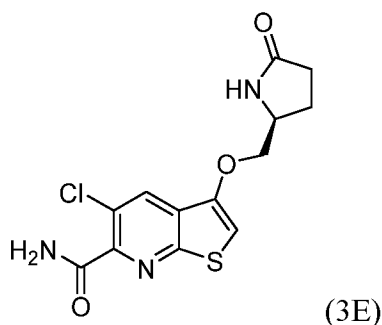
твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением метил 6-карбамоил-5-хлор-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилата (0,625 г, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. LC/MS (Метод В) t_R 0.69, m/z 287 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 3D: 5-Хлор-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид



К перемешиваемому раствору трет-бутоксид калия (2,446 г, 21,8 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли метил 6-карбамоил-5-хлор-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (0,625 г, 2,18 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2,5 часов (*BMCL* 22 (2012) 5031-5034). Смесь разбавляли EtOAc, промывали 1N HCl, водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт растворяли в пиридине (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 15 минут. Смесь концентрировали, разбавляли EtOAc, промывали 1N HCl, водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексаны-этилацетат-метанол с градиентом от 100:0:0 до 0:90:10) с получением 5-хлор-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид (0,369 г, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества. LC/MS (Метод В) t_R 0.54, m/z 229 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3E: (S)-5-Хлор-3-((5-оксопирролидин-2-ил)-метокси)тиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид



Смесь 5-хлор-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид (0,1 г, 0,44 ммоль), (S)-(5-оксопирролидин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (0,118 г, 0,44 ммоль) и карбоната цезия (0,285 г, 0,88 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Сырой

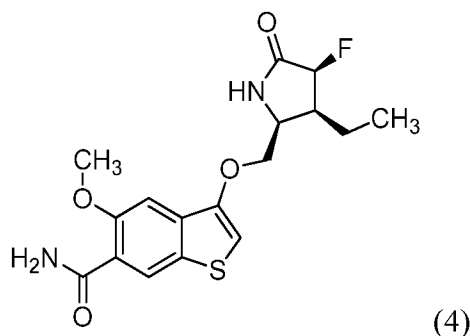
продукт очищали препаративной HPLC (колонка Phen. Luna Axia C18 5 мкм; 30 × 100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин, время удерживания - 2 мин при 100% В, где А = 10:90:0,1 MeOH-H₂O-TFA и В = 90:10:0,1 MeOH-H₂O-TFA) с получением (S)-5-хлор-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида (21 мг, выход 14%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC/MS (Метод В) *t_R* 0.58, *m/z* 326 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.10 (s, 1H), 4.22 (dd, *J*=9.0, 3.4 Гц, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.37-2.12 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H).

Пример 3:

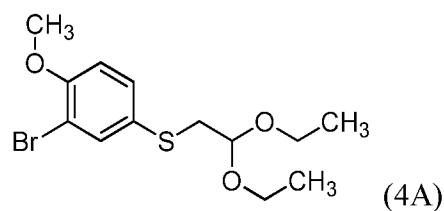
Раствор (S)-5-хлор-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида (12 мг, 0,04 ммоль), йодида меди(I) (0,702 мг, 3,68 мкмоль) и метоксида натрия (25% в MeOH) (0,13 мл, 0,55 ммоль) перемешивали при 65°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Сырой продукт очищали препаративной HPLC (колонка Phen. Luna Axia C18 5 мкм; 21,2 × 100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 10 мин + 2 мин удерживание при 100% В, где А = 10:90:0,1 MeOH-H₂O-TFA и В = 90:10:0,1 MeOH-H₂O-TFA) с получением (S)-5-метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида (4,1 мг, выход 33,3%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS (Метод А) *t_R* 0.48, *m/z* 322 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 4

3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[*b*]-тиофен-6-карбоксамид

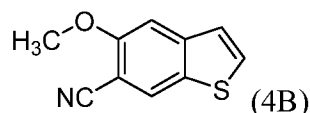


Промежуточное соединение 4А: 6-Бром-5-метоксибензо[*b*]тиофен



Смесь 3-бром-4-метокситиофенола (1,08 г, 4,93 ммоль), 2-бром-1,1-диэтоксэтана (1,001 г, 5,08 ммоль) и K_2CO_3 (0,783 г, 5,67 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 7 часов. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли DCM и промывали 10% LiCl. Органический слой затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (3-бром-4-метоксифенил)(2,2-диэтоксиэтил)сульфана (1,6 г, 4,77 ммоль, выход 97%).

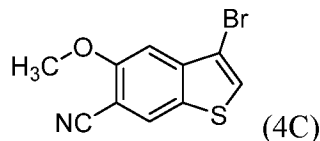
Промежуточное соединение 4B: 5-Метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрил



Раствор (3-бром-4-метоксифенил)(2,2-диэтоксиэтил)сульфана (1,6 г, 4,77 ммоль) в хлорбензоле (2 мл) добавляли к предварительно нагретой перемешиваемой смеси хлорбензола (8 мл) и PPA (0,534 мл, 4,93 ммоль) при 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой затем концентрировали и сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексаны-EtOAc с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением смеси двух региоизомеров (535 мг).

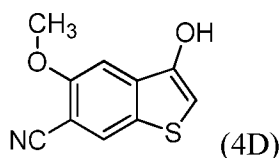
Вышеуказанную смесь, цианид цинка (700 мг, 5,96 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (197 мг, 0,170 ммоль) поглощали в DMF (9 мл), продували азотом и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NH_4Cl и рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель/гексан-EtOAc с градиентом от 100:0 до 30:70) с получением более чистой смеси двух региоизомеров. Продукт подвергали сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) (колонка Cellulose-4, 5 мкм/ CO_2 -MeOH 85:15 при 35°C) с получением 5-метоксибензо[b]тиофен-4-карбонитрила в качестве наиболее быстро элюируемого изомера и продукта 5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрила (225 мг) в качестве более медленно элюируемого изомера. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.71-7.72(d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.33 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H).

Промежуточное соединение 4C: 3-Бром-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрил



Смесь 5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрила (225 мг, 1,189 ммоль) и NBS (275 мг, 1,546 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч, разбавляли DCM и промывали последовательно 10% LiCl и рассолом. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, концентрировали и остаток растирали с MeOH с получением 3-бром-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрила (245 мг, выход 7%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.06 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 4H).

Промежуточное соединение 4D: 3-Гидрокси-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрил



К перемешиваемому раствору 3-бром-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрила (242 мг, 0,903 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (248 мг, 0,975 ммоль) и ацетат калия (186 мг, 1,895 ммоль). Смесь продували N₂, затем добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73,7 мг, 0,090 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали с меркаптопропил-функционализированным силикагелем в THF (5 мл) при 40°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит. Затем фильтрат последовательно обрабатывали бикарбонатом натрия (379 мг, 4,51 ммоль) в воде (3 мл) и 35% пероксида водорода (0,138 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, концентрировали и остаток подвергали флэш-хроматографии (силикагель/гексан-EtOAc с градиентом от 100:0 до 0:100) с получением 3-гидрокси-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонитрила (10 мг, 0,049 ммоль, выход 5,4%).

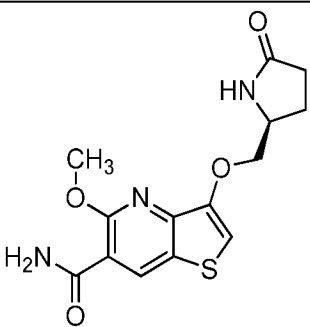
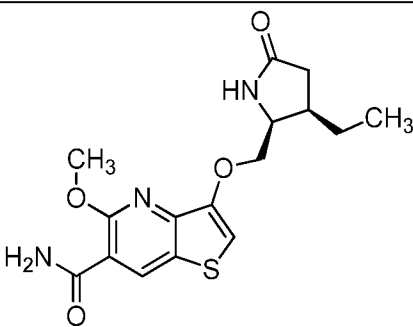
Пример 4:

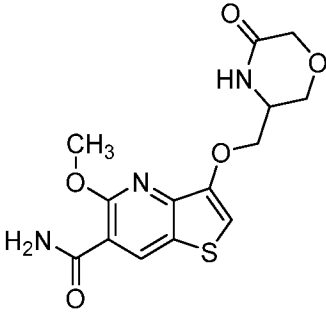
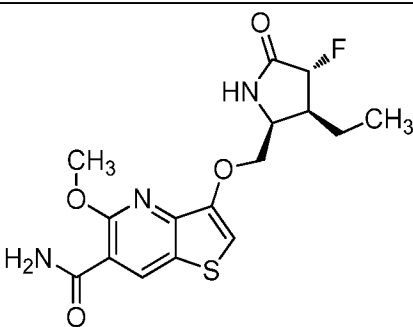
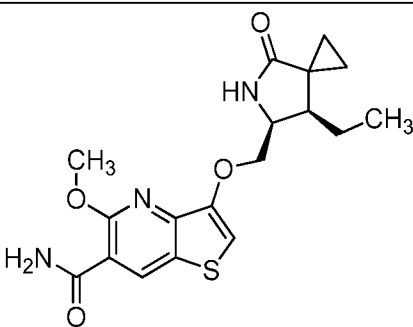
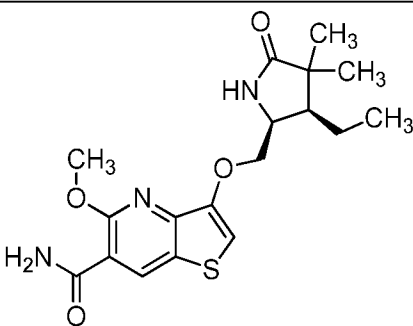
Смесь ((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (24,43 мг, 0,077 ммоль), 3-гидрокси-5-метоксибензо[b]тиофен-

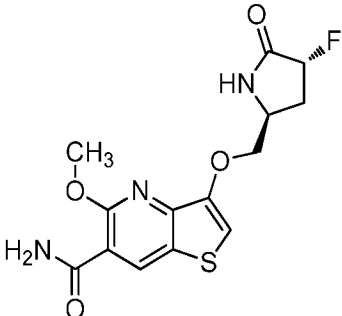
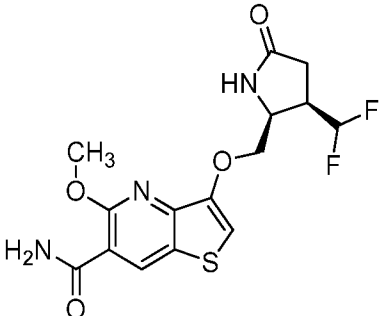
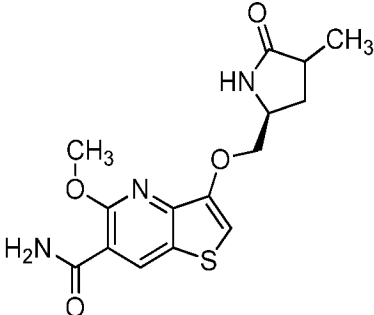
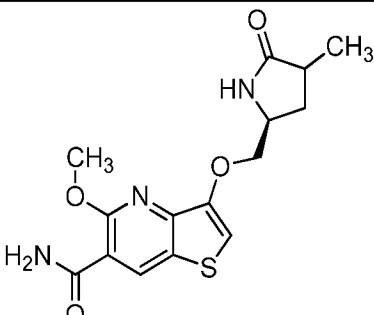
6-карбонитрила (15 мг, 0,073 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0,153 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% LiCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и затем концентрировали. Остаток растворяли в DMSO (1,5 мл). Добавляли K_2CO_3 (25,3 мг, 0,183 ммоль) и 35% пероксида водорода (0,112 мл, 1,096 ммоль). Смесь перемешивали при 48°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат подвергали препаративной HPLC (колонка C18/вода-ацетонитрил с 10 mM ацетата аммония с градиентом от 90:10 до 10:90) с получением 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксамида (4,2 мг). LC/MS (Метод C) t_R 1.19, m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.87 (dd, $J=53.4, 5.5$ Гц, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.00 (br t, $J=7.6$ Гц, 3H).

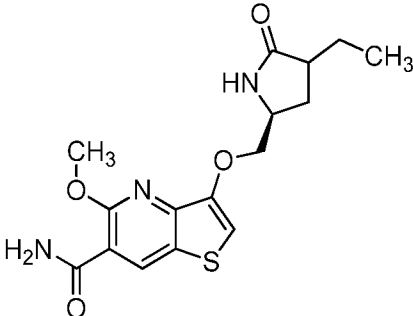
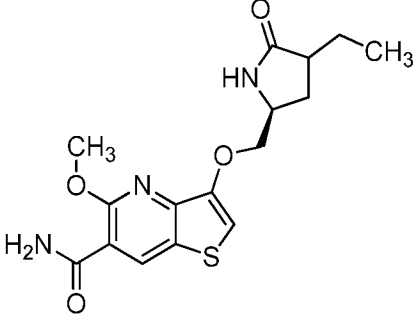
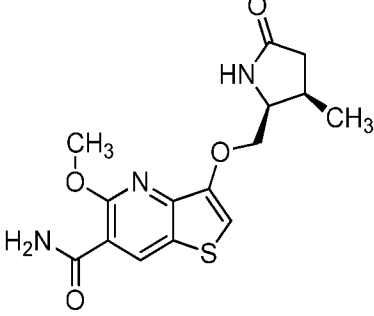
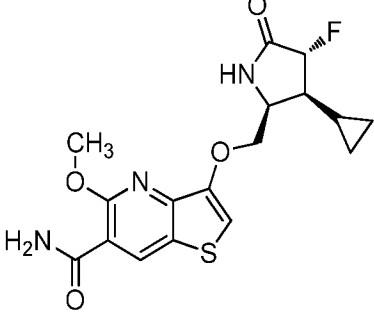
Соединения, приведенные в таблице 1, получали способами, описанными в примерах 1-4, с использованием соответствующих исходных материалов

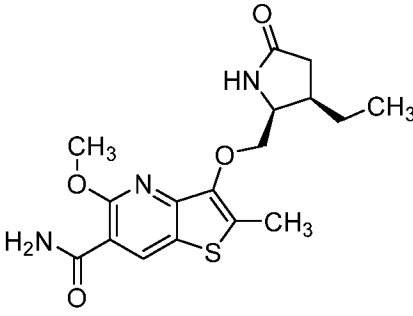
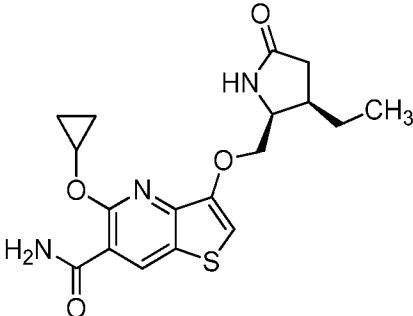
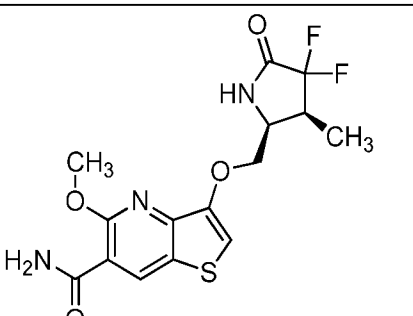
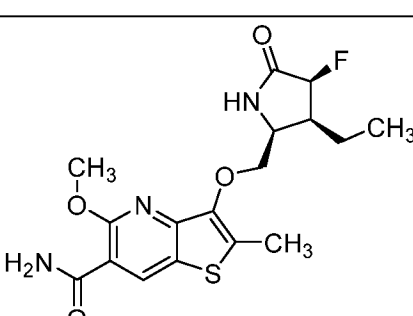
Таблица 1

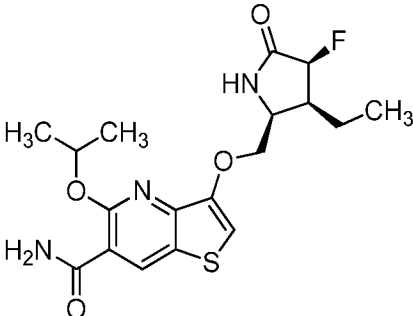
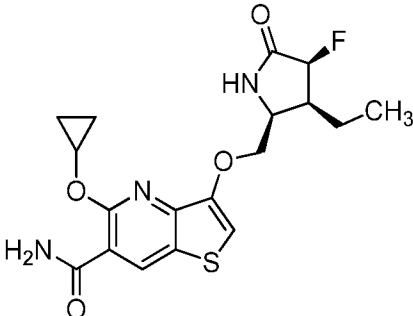
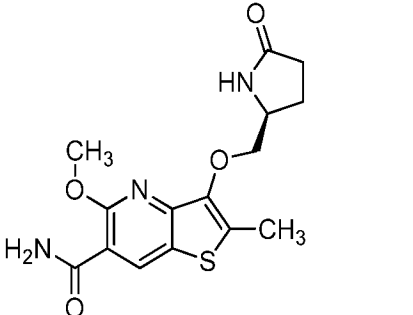
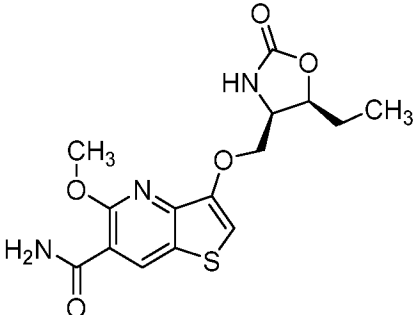
При мер №	Структура	HPLC R_T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
5		0.57	Способ В	322.0
6		1.09	Способ С	350.0

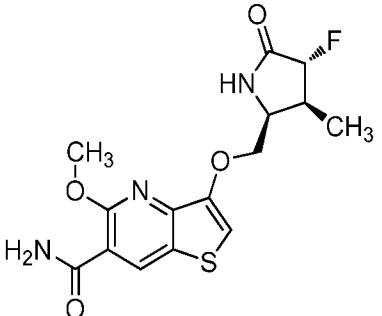
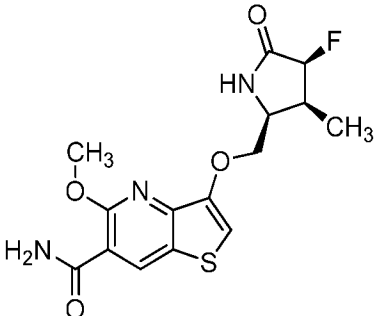
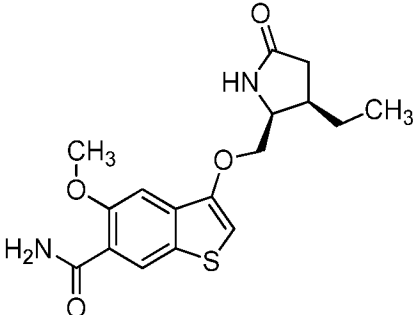
При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
7	 racemic	0.91	Способ С	338.0
8		1.15	Способ С	368.0
9		1.15	Способ С	348.0
10		1.01	Способ С	350.0

При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
11		0.86	Способ С	340.0
12		0.64	Способ В	372.0
13	 Диастереомер 1	0.91	Способ С	336.0
14	 Диастереомер 2	0.90	Способ С	336.0

При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
15	 Диастереомер 1	1.22	Способ С	350.0
16	 Диастереомер 2	1.26	Способ С	350.0
17		0.98	Способ С	336.0
18		0.73	Способ В	380.0

При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
19		1.38	Способ С	364.0
20		1.43	Способ С	376.0
21		1.13	Способ С	372.0
22		1.31	Способ С	382.0

При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
23		1.36	Способ С	396.0
24		1.30	Способ С	394.0
25		1.00	Способ С	336.0
26		0.68	Способ С	352.0

При мер №	Структура	HPLC R _T (мин)	HPLC, услов.	LCMS
27		0.67	Способ В	354.0
28		0.66	Способ В	354.0
29		1.13	Способ С	349.0

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений по данному изобретению могут быть подтверждены с помощью нескольких биологических анализов. Приведенные ниже в качестве примера биологические анализы проводили с использованием соединений по изобретению.

Анализ ингибирования IRAK4

Анализы проводили в 384-луночных планшетах с U-образным дном. Конечный объем образца составил 30 мкл, полученный из 15 мкл добавок фермента и субстратов (меченный флуоресцеином пептид и АТФ) и тестируемых соединений в аналитическом буфере (20 мМ HEPES, pH 7,2, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij 35 и 4 мМ DTT). Реакцию инициировали путем объединения IRAK4 с субстратами и тестируемыми

соединениями. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин и реакцию прекращали путем добавления к каждому образцу 45 мкл 35 мМ раствора EDTA. Реакционную смесь анализировали на приборе Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) с помощью электрофоретического разделения флуоресцентного субстрата и фосфорилированного продукта. Результаты ингибирования рассчитывали путем сравнения с не содержащими фермент контрольными реакционными смесями, ингибирование в которых принимали за 100%, и реакционными смесями, содержащими только носитель, ингибирование в которых принимали за 0%. Конечные концентрации реагентов в анализах составляли АТР, 500 мкМ; пептид FL-IPTSPITTTYFFFKKK, 1,5 мкМ; IRAK4, 0,6 нМ; и DMSO, 1,6%.

Анализ кишечной проницаемости с использованием Caco-2

За 13-27 дней до анализа клетки Caco-2 высевали на покрытые коллагеном поликарбонатные фильтрующие мембраны в 24-луночных трансвелл-планшетах при плотности $1,45 \times 10^5$ клеток/см², приблизительно $4,8 \times 10^4$ клеток на лунку. Клетки выращивали в культуральной среде, состоящей из среды DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 10 мМ HEPES, 1% заменимых аминокислот, 2 мМ L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина-G и 100 мкг/мл стрептомицина. Культуральную среду заменяли каждые 3 дня, и клетки поддерживали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и относительной влажности 95%. Клетки оценивали на образование плотного соединения непосредственно перед анализом. Тестируемое соединение растворяли до 10 мМ в 100% DMSO и разбавляли до 3 мкМ в аналитическом буфере. Исследования проницаемости инициировали путем внесения 200 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в апикальный отсек трансвелла и 600 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в базолатеральный отсек 24-луночного трансвелл-планшета с низкой связывающей способностью. Для определения проницаемости в апикально-базолатеральном (А-В) направлении (направлении абсорбции) буфер, содержащий соединение, помещали в апикальный отсек (донорские лунки), тогда как отдельно взятый буфер помещали в соответствующие базолатеральные отсеки (лунки-ресиверы). Для проницаемости в базолатерально-апикальном (В-А) направлении (направление секреции) буфер, содержащий соединение, помещали в базолатеральный отсек (донорские лунки), тогда как отдельно взятый буфер помещали в соответствующие апикальные отсеки (лунки-ресиверы). Затем трансвеллы инкубировали в течение 2 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и относительной влажности 95% и при осторожном перемешивании. После инкубации 100 мкл удаляли

из каждого апикального и базолатерального отсека и переносили в 96-луночные планшеты с низкой связывающей способностью, в которые предварительно вносили 100 мкл/лунку ацетонитрила, содержащего 250 нМ пропранолола, 250 нМ диклофенака и 500 нМ толбутамида в качестве внутренних стандартов. Образцы в последующем анализировали с помощью LC-MS/MS для определения концентраций соединения.

Анализ цельной крови - IRAK4

Цельную кровь человека, содержащую антикоагулянт ACD-A, высевали в 384-луночный планшет (25 мкл/лунку) и инкубировали с соединениями в течение 60 минут при 37°C в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5% CO₂. Кровь стимулировали агонистом TLR2, липотейхоевой кислотой, в конечной концентрации 10 мкг/мл (Invivogen, San Diego, CA) в 25 мкл RPMI (Gibco) в течение 5 часов в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5% CO₂. По окончании инкубации планшеты центрифугировали при 2300 об/мин в течение 5 минут. Супернатанты собирали и анализировали на уровне IL-6 методом проточной цитометрии Flow Cytometry beads assay (BD Biosciences, San Jose, CA).

PBMC TLR2-индуцированный анализ IL-6.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из крови человека, содержащей антикоагулянт EDTA (2,5 mM), путем центрифугирования в градиенте фиколла. Клетки PBMC (250000 клеток/лунку) культивировали в испытательной среде (RPMI с 10% инактивированной нагреванием FCS) с соединениями в течение 30 минут при 37°C в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5% CO₂. После предварительной обработки соединениями клетки стимулировали в течение 5 часов 10 мкг/мл липотейхоевой кислоты (Invivogen, San Diego, CA), агонистом TLR2. По окончании культивирования планшеты центрифугировали при 1800 об/мин в течение 10 минут для осаждения клеток. Супернатанты собирали и анализировали на уровне IL-6 с помощью ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA).

В приведенной ниже таблице приведены значения IRAK4 IC₅₀, значения EC₅₀ в цельной крови и значения проницаемости Caco-2 для следующих примеров данного изобретения, измеренных в анализе ингибирования IRAK4 (IRAK4 Inhibition Assay), анализе цельной крови на IRAK4 (IRAK4 Whole Blood Assay) и анализе кишечной проницаемости с использованием Caco-2 (Caco-2 Permeability assay). Соединения по настоящему изобретению, приведенные в следующих примерах, показали значения ингибирования IRAK IC₅₀ менее 0,6 мкМ.

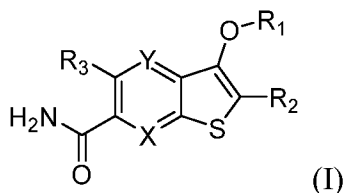
Таблица 2

Результаты ингибирования IRAK4

Пример №	IRAK4 IC ₅₀ (мкМ)	Цельная кровь EC ₅₀ (мкМ)	Сасо-2 Проницаемость (нм/сек)
1	0.0006	0.058	102
2	0.0012	0.205	73
3	0.5578	-	-
4	0.0004	0.153	85
5	0.0203	2.007	-
6	0.0010	3.211	81
7	0.6151	-	-
8	0.0007	0.092	42
9	0.1296	-	-
10	0.5953	-	-
11	0.0040	0.473	-
12	0.0025	0.261	-
13	0.0362	-	-
14	0.4593	-	-
15	0.0634	-	-
16	0.0981	-	-
17	0.0060	0.893	-
18	0.0028	0.962	-
19	0.0106	3.299	225
20	0.0191	0.473	-
21	0.0013	0.127	136
22	0.0336	-	-
23	0.0014	0.189	184
24	0.0202	>10	-
25	0.1279	-	-
26	0.0068	-	35
27	0.0011	0.058	59
28	0.0133	0.736	58
29	0.0009	0.363	-

Формула изобретения

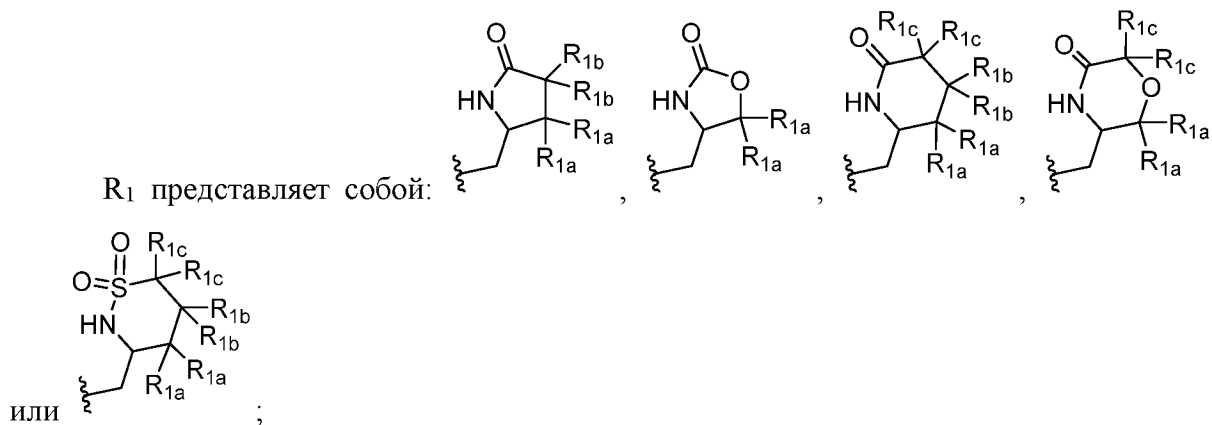
1. Соединение формулы (I)



или его соль или пролекарство, где:

X представляет собой CR₄ или N;

Y представляет собой CR₅ или N; при условии, что только один из X и Y представляет собой N;



каждый R_{1a} независимо представляет собой H, -ОН, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-фторалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-фторалкокси или C₃₋₆-циклоалкил; или два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, -ОН, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-фторалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-фторалкокси или C₃₋₆-циклоалкил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1c} независимо представляет собой H, -ОН, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-фторалкил, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-фторалкокси или C₃₋₆-циклоалкил; или два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

R_{1a} и R_{1b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

R_{1b} и R_{1c} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

R_2 представляет собой H, галогено, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R_3 представляет собой C_{1-4} алкокси, C_{1-4} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкокси;

R_4 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; и

R_5 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил.

2. Соединение по п. 1 или его соль или пролекарство, где:

каждый R_{1a} независимо представляет собой H, -ОН, F, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, -ОН, F, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1c} независимо представляет собой H, F, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; или два R_{1c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-4-членное спироциклоалкильное кольцо;

R_2 представляет собой H, F, Cl, C_{1-2} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R_3 представляет собой C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси или C_{3-6} циклоалкокси;

R_4 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил; и

R_5 представляет собой H, галогено, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его соль или пролекарство, где:

каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил;

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, -CH₃, -CHF₂ или циклопропил; или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать 3-членное спироциклоалкильное кольцо;

каждый R_{1c} представляет собой H;

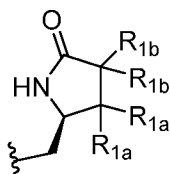
R_2 представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

R_3 представляет собой $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{O}(\text{циклопропил})$;

R_4 представляет собой H; и

R_5 представляет собой H.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль или пролекарство, где:



R_1 представляет собой:

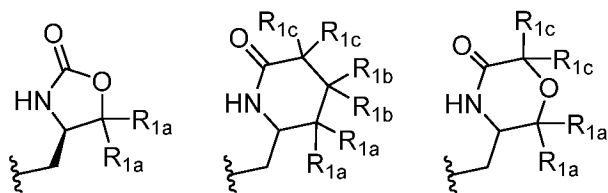
5. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4 или его соль или пролекарство, где:

каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$ или циклопропил;

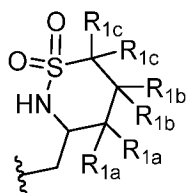
или два R_{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спироциклоалкильное кольцо.

6. Соединение по п. 1 или его соль или пролекарство, где:



R_1 представляет собой

или



7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль или пролекарство, где:

каждый R_{1a} независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

каждый R_{1b} независимо представляет собой H, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$ или циклопропил;

и

каждый R_{1c} представляет собой H.

8. Соединение по п. 1 или его соль, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из следующих соединений:

3-(((2S,3S)-3-этил-4,4-дифтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (1); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (2); (S)-5-метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (3); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксамид (4); (S)-5-метокси-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (5); 3-(((2S,3R)-3-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (6); 5-метокси-3-((5-оксоморфолин-3-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (7); 3-(((2S,3S,4R)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (8); 3-(((6S,7R)-7-этил-4-оксо-5-азаспиро-[2,4]гептан-6-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (9); 3-(((2S,3R)-3-этил-4,4-диметил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]-пиридин-6-карбоксамид (10); 3-(((2S,4R)-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (11); 3-(((2S,3R)-3-(диформетил)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]-пиридин-6-карбоксамид (12); 5-метокси-3-(((2S)-4-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (13-14); 3-(((2S)-4-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено-[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (15-16); 5-метокси-3-(((2S,3R)-3-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (17); 3-(((2S,3S,4R)-3-циклопропил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено-[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (18); 3-(((2S,3R)-3-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокси-2-метилтиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (19); 5-циклопропокси-3-(((2S,3R)-3-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (20); 3-(((2S,3S)-4,4-дифтор-3-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (21); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокси-2-метилтиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (22); 3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (23); 5-циклопропокси-3-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (24); (S)-5-метокси-2-метил-3-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (25); 3-(((4R,5S)-5-этил-2-оксооксазолидин-4-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (26); 3-(((2S,3S,4R)-4-фтор-3-метил-5-

оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид (27); 3-(((2S,3S,4S)-4-фтор-3-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метокситиено[3,2-b]-пиридин-6-карбоксамид (28); и 3-(((2S,3R)-3-этил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-5-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксамид (29).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его соль, или композиция по п. 11 для применения в терапии.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его соль, или композиция по п. 9 для применения в лечении воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или рака.

12. Соединение для применения по п. 11, при этом заболевание выбрано из болезни Крона, язвенного колита, астмы, болезни «трансплантат против хозяина», отторжения аллотрансплантата, хронической обструктивной болезни легких, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, кожной волчанки, псориаза, периодических синдромов, ассоциированных с криопирином, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла у взрослых, системного ювенильного идиопатического артрита, рассеянного склероза, нейропатической боли, подагры и подагрического артрита.