

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045296

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.14

(21) Номер заявки
202092858

(22) Дата подачи заявки
2019.07.11

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[1,2-b]ПИРИДАЗИНА

(31) 62/697,533

(32) 2018.07.13

(33) US

(43) 2021.04.23

(86) PCT/US2019/041382

(87) WO 2020/014468 2020.01.16

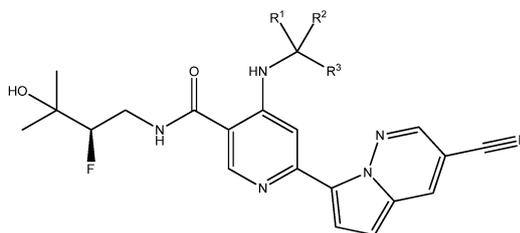
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Амманн Стивен, Бейкон Элизабет М.,
Брызгис Гедиминас, Чин Элберт,
Чоу Чиньхун, Коттелл Джероми Дж.,
Ндукве Мэрилин, Тэйлор Джеймс Г.,
Райт Натан И., Ян Чжэн-Юй, Зипфель
Шейла М. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2016210036
WO-A1-2018152368

(57) Соединение формулы (I)



его фармацевтически приемлемые соли, его дейтерированные аналоги, их композиции и способы лечения заболеваний с применением соединений, при этом переменные заместители раскрыты в изобретении.

B1

045296

045296

B1

Область техники

Настоящее описание относится к новым соединениям, которые являются ингибиторами киназы IRAK4. Настоящее описание также относится к способам получения соединений и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Уровень техники

Киназа-4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), представляет собой серинтреониновую киназу, которая действует как медиатор в сигнальных каскадах интерлейкина-1/Toll-подобного рецептора (IL-1/TLR). В частности, IRAK4 участвует в активации сигнальных каскадов гена 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки адаптерного белка (MyD88) и, как предполагается, играет роль в воспалительных и фиброзных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), подагра, болезнь Лайма, артрит, псориаз, воспалительное заболевание органов малого таза, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, вирусный миокардит, острое и хроническое повреждение тканей, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит и заболевание почек, включая хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек. Кроме того, IRAK4 играет роль при некоторых видах рака и, как предполагается, играет роль при воспалении, связанном с желудочно-кишечными инфекциями, включая *S. difficile*. Передача сигналов через IL-1R/TLR приводит к активации MyD88, который рекрутирует IRAK4 и IRAK1 для формирования сигнального комплекса. Затем данный комплекс взаимодействует с рядом киназ, адаптерных белков и лигаз, что в конечном итоге приводит к активации ядерного фактора энхансера каппа-легкой-цепи активированных В-клеток (NF-κB), белка-активатора-1 (AP1), белка, связывающего элемент ответа циклического АМФ (CREB) и факторов регуляции интерферона (IRF), включая IRF5 и IRF7, индуцирующих образование провоспалительных цитокинов и интерферонов типа I.

Следовательно, ингибиторы IRAK4 могут быть подходящими для лечения воспалительных и фиброзных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), подагра, болезнь Лайма, артрит, псориаз, воспалительное заболевание органов малого таза, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, воспаление, связанное с желудочно-кишечными инфекциями, включая *S. difficile*, вирусный миокардит, острое и хроническое повреждение тканей, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит и заболевание почек, включая хроническое заболевание почек и диабетическое заболевание почек (Joosten, L.A.B et al., TOLL-LIKE RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 346, | JUNE 2016 12, 344-357, published online 12 May 2016; Valaperti, A. et al., INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4 EXACERBATES VIRAL MYOCARDITIS BY REDUCING CCR5⁺CD11b⁺ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON PRODUCTION, *Circulation*, 128 | SEPTEMBER, 2013, 14, 1542-1554), а также интерферопатии I типа, такие как синдром Айкарди-Гутьера, наследственная ознобленная волчанка и васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (Lee-Kirsch et al., TYPE I INTERFERONOPATHIES-AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION, *Semin. Immunopathol.* (2015), 37:349-357; Leaf, L.A. et al., PERICYTE MYD88 AND IRAK4 CONTROL INFLAMMATORY AND FIBROTIC RESPONSES TO TISSUE INJURY, *The Journal of Clinical Investigation*, 127 | JANUARY 2017 1, 321-334; Seki, E. et al., TLR4 ENHANCES TGF-β SIGNALING AND HEPATIC FIBROSIS, *Nature Medicine*, 13 | NOVEMBER 2007 11, 1324-1332; Garcia-Martinez, I. et al., HEPATOCYTE MITOCHONDRIAL DNA DRIVES NONALCOHOLIC STEATONEPHATITIS BY ACTIVATION OF TLR9, *The Journal of Clinical Investigation*, 126 | MARCH 2016 3, 859-864).

Кроме того, некоторые виды рака, включая лимфомы, могут содержать одну или более мутаций в адаптерном белке MYD88, что приводит к конститутивно активному сигнальному каскаду, который может способствовать выживанию опухолевых клеток (Kelly et al., IRAK4 inhibitors for autoimmunity and lymphoma, *J. Exp. Med.*, 2015, vol. 212, № 13, 2189-2201).

Следовательно, ингибитор IRAK4 может быть подходящим для лечения рака, включая лимфомы.

В настоящее время не существует одобренных лекарственных средств, ингибирующих IRAK4. Следовательно, было бы полезно предложить соединение, ингибирующее IRAK4, со свойствами, подходящими для введения в качестве фармацевтического агента млекопитающему, в частности человеку. Критерии выбора фармацевтического соединения являются многофакторными. Часто описывают характеристики соединения, включая активность в отношении мишени, фармакокинетику, рK_a, растворимость, стабильность (например, метаболическую стабильность) и нецелевые свойства (включая потенциальную сердечную токсичность), а также возможные межлекарственные взаимодействия.

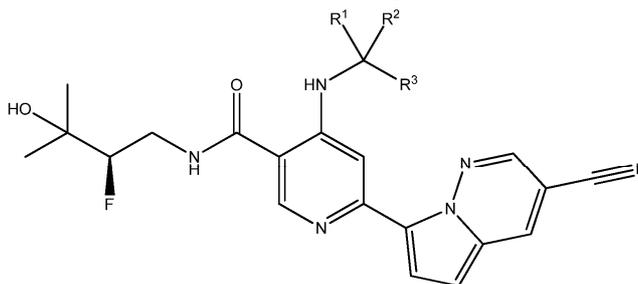
Ингибирование сердечного ионного канала, кодируемого человеческим геном альфа-субъединицы калиевого канала человека (hERG), может привести к сердечной аритмии, что является серьезной проблемой при открытии и разработке лекарственных средств. Автоматизированный электрофизиологический пэтч-клемп позволяет оценивать эффекты в отношении каналов hERG на ранней стадии разработки лекарственных средств для помощи программам медицинской химии и стал обычным явлением в фармацевтических компаниях (Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp, *Front Pharmacol* (2 Sept. 2014), 5:203).

В WO 2016210034, WO 2016210036, WO 2015150995, WO 2016127024 и WO 2016210037 перечислены соединения, которые считаются полезными в качестве ингибиторов IRAK4.

Краткое описание изобретения

В настоящем документе предложены соединения и фармацевтические композиции, подходящие в качестве ингибиторов IRAK4. Некоторые соединения согласно настоящему описанию могут найти применение в фармацевтических композициях совместно по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для лечения субъекта, нуждающегося в этом. Также было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-23 и интерферонов типа I IFN α и IFN β , все из которых являются медиаторами воспаления и иммунного ответа. В настоящем описании также предложены композиции, включая фармацевтические композиции, наборы, которые включают соединения, и способы применения и получения соединений.

В одном варианте реализации настоящего описания предложено соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или структурный изомер, где R¹ выбран из H, дейтерия или C₁₋₄алкила и указанный C₁₋₄алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R² выбран из H, дейтерия или C₁₋₄алкила и указанный алкил необязательно замещен одним или более галогеном; или

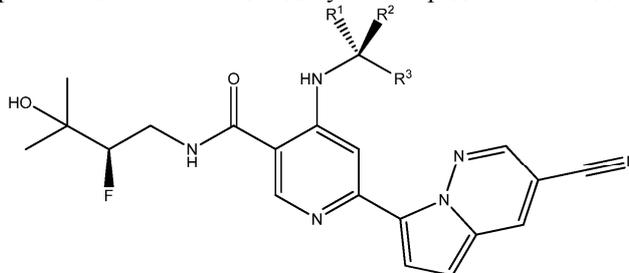
R¹ и R² совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆циклоалкил; и R³ представляет собой C₀₋₄алкил-CN.

В одном варианте реализации R² представляет собой H.

В одном варианте реализации R¹ представляет собой метил.

В одном варианте реализации R³ представляет собой -CN.

В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или структурный изомер, где R¹ выбран из H, дейтерия или C₁₋₄алкила и указанный C₁₋₄алкил содержит один или более атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием;

R² выбран из H, дейтерия или C₁₋₄алкила и указанный C₁₋₄алкил содержит один или более атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием; и

R³ представляет собой C₀₋₄алкил-CN.

В одном варианте реализации формулы (II) R² представляет собой H.

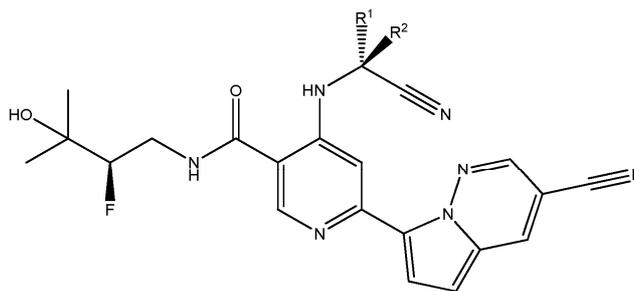
В другом варианте реализации R² представляет собой дейтерий.

В одном варианте реализации формулы (II) R¹ представляет собой метил.

В одном варианте реализации формулы (II) R¹ представляет собой метил с одним или более атомами водорода, присоединенными к метилу, замещенными дейтерием.

В одном варианте реализации R³ представляет собой -CN.

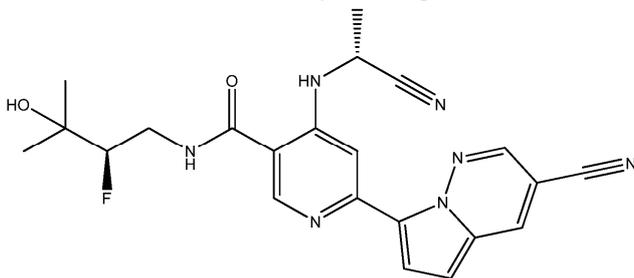
В другом варианте реализации в настоящем документе предложено соединение формулы (III)



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой H или метил, причем указанный метил содержит один или более атомов водорода, необязательно замещенных дейтерием.

В одном варианте реализации в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию совместно с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно разбавителем.

В другом варианте реализации настоящего описания предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с воспалением, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему описанию или его фармацевтической композиции.

Подробное описание изобретения

Определения.

В следующем описании изложены примерные способы, параметры и т.п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема раскрытия, а напротив представляет собой описание примерных вариантов реализации изобретения.

Тире ("-"), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы представляет вопрос удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более тире или без них без потери их обычного значения. Волнистая линия, проведенная через линию в конструкции, указывает точку присоединения группы. За исключением случаев, когда это необходимо с точки зрения химии или структуры, порядок, в котором химическая группа написана или названа, не указывает и не подразумевает никакую направленность.

Приставка "C_{u-v}" указывает на то, что следующая группа имеет от u до v атомов углерода. Например, "C₁₋₆алкил" указывает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. C₀ указывает на отсутствие атомов углерода или, другими словами, на связь со следующим заместителем.

Ссылка на "примерное" значение или параметр в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к этому значению или параметру per se. В некоторых вариантах реализации термин "примерно" включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах реализации термин "примерно" включает указанное количество $\pm 5\%$. В некоторых других вариантах реализации термин "примерно" включает указанное количество $\pm 1\%$. Также термин "примерно X" включает описание "X". Кроме того, неопределенные и определенные артикли единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений и ссылка на "анализ" включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

"Алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀алкил), от 1 до 8 атомов углерода

(т.е. C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкил) или 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван химическим названием или идентифицирован молекулярной формулой, могут быть охвачены все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и "пропил" включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

"Циано" относится к группе $-CN$. "Галоген" относится к $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$.

Можно применять некоторые обычно применяемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная "алкильная" группа, двухвалентная "арильная" группа и т.д., также может упоминаться как "алкиленовая" группа или "алкиленильная" группа, "ариленильная" группа или "ариленильная" группа соответственно. Также, если явно не указано иное, когда комбинация групп упоминаются здесь как один фрагмент, например арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, с помощью которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Кроме того, термин "необязательно замещенный" относится к любому одному или более атомам водорода на указанном атоме или группе, которые могут быть или не могут быть заменены фрагментом, отличным от водорода. "Необязательно замещенный" может содержать от нуля до максимального числа возможных замен, и каждое появление является независимым. Когда используется термин "замещенный", необходимо, чтобы такое замещение производилось у замещаемого атома водорода указанного заместителя. Необязательная замена может быть такой же или отличной от (обязательной) замены.

Когда фрагмент "необязательно замещен" и приводится ссылка на общий термин, такой как любой "алкил", "алкенил", "алкинил", "галогеналкил", "циклоалкил", "арил" или "гетероарил", общий термин может относиться к любому предшествующему, конкретно указанному термину, например (C_{1-3} алкил), (C_{4-6} алкил), $-O(C_{1-4}$ алкил), (C_{3-10} циклоалкил), $O-(C_{3-10}$ циклоалкил) и т.п. Например, "любой арил" включает как "арил", так и примеры арила, такие как фенил или нафтил и т.п. Также термин "любой гетероцикл" включает гетероциклилы, такие как оксетанил, тетрагидропиранил, морфолино, пиперидинил и т.п. Таким же образом термин "любой гетероарил" включает гетероарилы, такие как пиридин, пиридазин, триазол, тиadiaзол, хинолин и т.п.

Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидосодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, рядовые специалисты в данной области техники понимают, что соединения включают как таутомеры амида, так и имидокислоты. Таким образом, подразумевается, что амидосодержащие соединения включают их таутомеры имидокислоты. Аналогично соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

Любая формула или структура, приведенные в настоящем документе, также предназначены для обозначения немеченых форм, а также меченых изотопами форм соединений. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, 2H (дейтерий, D), 3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{15}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Включены различные меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как 3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, кинетических исследованиях реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при лечении пациентов радиоактивными средствами.

Настоящее описание также включает "дейтерированные аналоги" соединений формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены/заменены дейтерием, в которых n составляет количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, подходят для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, особенно человеку. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с применением исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Меченые дейтерием или замещенные терапевтические соединения согласно настоящему описанию могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственного средства),

относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , может быть использовано для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопами соединения согласно настоящему описанию и их пролекарства обычно могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и лекарственных средствах, описанных ниже, путем замены легко доступного изотопно меченного реагента на неизотопно меченный реагент. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как "H" или "водород", подразумевается, что положение содержит водород в его естественном изотопном составе. Соответственно в соединениях согласно настоящему описанию любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), означает дейтерий.

Во многих случаях соединения согласно настоящему описанию способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или им подобных групп.

Также предложены фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства описанных в настоящем документе соединений. "Фармацевтически приемлемый" или "физиологически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые могут быть применены для получения фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарии или фармацевтического применения человеком.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" настоящего соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. "Фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получены в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методологии синтеза, которые можно применять для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{NH}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{NH}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е. $\text{NH}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{NH}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{NH}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или три-ариламины (например, $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{NH}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*n*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, *N*-этилпиперидин и т.п.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода в указанном атоме или группе заменены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, гетероарил, гетероцикл, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил,

сульфовую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединенными до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, который дополнительно замещен замещенной гетероалкильной группой, и т.д.) не предназначены для включения в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогичным образом приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 фторами или гетероарильными группами, имеющими два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалистам. При применении для модификации химической группы термин "замещенный" может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными. Например, в некоторых вариантах реализации термин "замещенный алкил" относится к алкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил. В других вариантах реализации один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксилем, алкокси, циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом, каждый из которых замещен. В других вариантах реализации заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксилем, циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является незамещенным. Специалисту в данной области будет понятно, что заместители и другие фрагменты соединений общей формулы, описанной в настоящем документе, должны быть выбраны, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически подходящее соединение, которое может быть включено в фармацевтическую композицию с приемлемой стабильностью. Соединения, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие в объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что любая комбинация определений и заместителей, описанных выше, не должна приводить к не работающим видам или соединению.

В настоящем документе термины "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включают любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их применение в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

"Сольват" образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей описанных в настоящем документе соединений. Также предложены гидраты описанных в настоящем документе соединений.

Комбинации.

Пациенты, получающие лечение путем введения ингибиторов IRAK4 согласно настоящему описанию, часто имеют заболевания или состояния, при которых лечение другими терапевтическими агентами является благоприятным. Эти заболевания или состояния могут иметь воспалительную природу или могут быть связаны с раком, метаболическими нарушениями, желудочно-кишечными расстройствами и т.п. Таким образом, один аспект настоящего описания представляет собой способ лечения заболевания или состояния, связанного с воспалением, или метаболического нарушения, желудочно-кишечного расстройства или рака и т.п., включающий введение соединения в комбинации с одним или более соединениями, подходящими для лечения таких заболеваний, субъекту, особенно человеку, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию приготовлено совместно с одним или более дополнительными активными ингредиентами. В некоторых вариантах реализации другой активный ингредиент вводят примерно в то же время в отдельной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации другой активный ингредиент вводят последовательно, и его можно вводить в разное время по отношению к соединению согласно настоящему описанию.

Комбинации для лечения воспалительных заболеваний или состояний.

Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть объединено с одним или более ингибиторами 5-липоксигеназы, ингибиторами ацетилхолинэстеразы, ингибиторами ацетил-СоА-карбоксилазы (АСС), агонистами рецепторов АСТН, антагонистами рецепторов активина, ингибиторами ацилтрансферазы, лигандами адренкортикотропного гормона, ингибиторами гена АКТ1, модуляторами щелочной фосфатазы, стимуляторами щелочной фосфатазы, агонистами рецепторов андрогенов, антагонистами аполипопротеина С3, ингибиторами киназы ASK1, бактерицидными белковыми стимуляторами проницаемости, антагонистами бета-адренорецепторов, ингибиторами бета-глюкуронидазы, ингибиторами В-лимфоцитарных антигенов CD20, модуляторами рецептора брадикинина, ингибиторами киназы

ВТК, ингибиторами кальциневрина, ингибиторами кальциевых каналов, модуляторами каннабиноидных рецепторов CB1, модуляторами каннабиноидных рецепторов CB2, антагонистами каннабиноидных рецепторов, модуляторами каннабиноидных рецепторов, ингибиторами каспазы, ингибиторами катепсина S, стимуляторами белка CCN, антагонистами хемокинов CCR3, антагонистами хемокинов CCR5, антагонистами хемокинов CCR9, модуляторами CD3, ингибиторами лиганда CD40, антагонистами рецепторов лиганда CD40, антагонистами CD49b, антагонистами CD49d, агонистами CD89, ингибиторами молекул клеточной адгезии, ингибиторами лиганда хемокина CXС, ингибиторами гена CHST15, модуляторами коллагена, агонистами CSF-1, антагонистами CSF-1, ингибиторами лиганда хемокина CXС10, антагонистами хемокина CXCR2, ингибиторами циклической GMP фосфодиэстеразы, ингибиторами циклооксигеназы 2, ингибиторами циклооксигеназы, стимуляторами циклооксигеназы, ингибиторами цитохрома P450 3A4, стимуляторами цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, ингибиторами дигидроцерамид-дельта-4-десатуразы, ингибиторами дигидрооратдегидрогеназы, ингибиторами ДНК-полимеразы, ингибиторами DPP-4, модуляторами рецепторов тирозинкиназы семейства EGFR, ингибиторами эозинофильных пероксидаз, ингибиторами лиганда эотаксина, агонистами протанойдных рецепторов EP4, агонистами эпидермального фактора роста, лигандами эпидермального фактора роста, бета-агонистами рецептора эстрогена, агонистами фактора XIII, лигандами FGF-10, агонистами рецептора FGF2, ингибиторами лиганда фракталкина, антагонистами рецептора свободных жирных кислот 2, агонистами FXR, ингибиторами фактора транскрипции GATA 3, агонистами глюкогоноподобного пептида 1, агонистами глюкогоноподобного пептида 2, агонистами глюкокортикоидов, агонистами рецептора GM-CSF, антагонистами рецептора 84, связанного с G-белком, агонистами рецептора гуанилатциклазы, антагонистами рецептора гистамина H2, ингибиторами гистонацетилтрансферазы, ингибиторами гистондеацетилазы, модуляторами антигена HLA класса II, ингибиторами гидролаз, ингибиторами HSD17β13, ингибиторами гена ICAM1, ингибиторами ICAM-1, ингибиторами гена IL1, агонистами IL-10, стимуляторами гена IL10, агонистами IL-11, антагонистами IL-12, ингибиторами гена IL12, антагонистами IL-13, антагонистами IL-17, антагонистами IL-2, ингибиторами альфа-субъединицы рецептора IL-2, антагонистами IL-21, антагонистами IL-23, антагонистами IL-6, ингибиторами гена IL6, модуляторами рецепторов IL-6, антагонистами IL-7, антагонистами IL-8, агонистами иммуноглобулина G1, модуляторами иммуноглобулина G2, ингибиторами инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсбилизаторами инсулина, антагонистами интегрин альфа-4/бета-1, антагонистами интегрин альфа-4/бета-7, антагонистами интегрин альфа-E, антагонистами интегрин, антагонистами интегрин бета-7, лигандами интерферона бета, ингибиторами лиганда интерлейкина 17E, ингибиторами лиганда интерлейкина, антагонистами рецептора интерлейкина 17A, антагонистами рецептора интерлейкина 17B, бета-лигандами интерлейкина-1, модуляторами бета-лиганда интерлейкина-1, ингибиторами лиганда интерлейкина-6, ингибиторами тирозинкиназы JAK, ингибиторами тирозинкиназы JAK1, ингибиторами гена JAK2, ингибиторами тирозинкиназы JAK3, ингибиторами N-концевой киназы Jun, модуляторами LanC-подобного белка 2, антагонистами рецептора лейкотриена BLT, модуляторами липоксигеназы, антагонистами L-селектина, ингибиторами MAdCAM, ингибиторами матриксных металлопротеаз, модуляторами матриксных металлопротеаз, агонистами меланокортина, ингибиторами мембранной аминоксидазы меди, ингибиторами металлопротеазы-2, ингибиторами металлопротеазы-9, ингибиторами альфа-лиганда MIP 3, стимуляторами митохондриальных белков теплового шока 10 кДа, ингибиторами антигена дифференцировки моноцитов CD14, ингибиторами mTOR, стимуляторами муцина, НАД-зависимыми стимуляторами деацетилазы сиртуина-1, агонистами рецептора C натрийуретического пептида, лигандами нейрегулина-4, агонистами никотинового ацетилхолинового рецептора, модуляторами альфа-4-субъединицы никотинового ACh-рецептора, стимуляторами альфа-7-субъединицы никотинового ACh-рецептора, модуляторами бета-2-субъединицы никотинового ACh-рецептора, антагонистами рецептора NK1, антагонистами рецептора NK, активирующего NKG2 D, ингибиторами ядерного фактора каппа В, агонистами рецептора опиоидного фактора роста, антагонистами опиоидных рецепторов, антагонистами опиоидных рецепторов дельта, ингибиторами оксидоредуктазы, агонистами пуриnergических рецепторов P2X7, ингибиторами киназы p38 MAP, ингибиторами PARP, ингибиторами PDE 4, агонистами рецептора PDGF, пептидными модуляторами, стимулирующими фагоцитоз, ингибиторами фосфо-N-ацетилмурамоил-пентапептид-трансферазы, ингибиторами фосфолипазы A2, антагонистами рецепторов фактора активации тромбоцитов, ингибиторами калиевых каналов, агонистами PPAR альфа, агонистами PPAR дельта, агонистами PPAR гамма, стимуляторами белка CYR61, ингибиторами белка fimH, ингибиторами протеинкиназы С альфа, ингибиторами протеинкиназы С бета, ингибиторами протеинкиназы С дельта, ингибиторами протеинкиназы С эпсилон, ингибиторами протеинкиназы С эта, ингибиторами протеинкиназы С тета, ингибиторами протеинкиназы G, ингибиторами протеинкиназы, ингибиторами гликопротеинового лиганда-1 P-селектина, ингибиторами белка биосинтеза пурина PurH, альфа-агонистами рецепторов ретиноевой кислоты, бета-агонистами рецепторов ретиноевой кислоты, агонистами ретиноидных рецепторов, ингибиторами РНК-полимеразы, ингибиторами SMAD-7, ингибиторами натриевых каналов, агонистами рецептора соматостатина, стимуляторами сфингозин-1-фосфат-фосфатазы 1, модуляторами сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, ингибиторами сфингозинкиназы 1, ингибиторами сфингозинкиназы 2, агонистами сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, антагонистами сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, модуляторами сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1,

модуляторами сфингозин-1-фосфатных рецепторов-5, ингибиторами гена STAT3, ингибиторами STAT-3, ингибиторами STAT-4, ингибиторами антигена-1 стволовых клеток, модуляторами супероксиддисмутазы, стимуляторами супероксиддисмутазы, ингибиторами киназы SYK, ингибиторами поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, ингибиторами лиганда TGF бета 1, агонистами тимулина, агонистами THR-β, антагонистами TLR-2, антагонистами TLR-4, агонистами TLR-9, ингибиторами альфа-лиганда TNF, модуляторами альфа-лиганда TNF, антагонистами TNF, ингибиторами киназы TPL2, модуляторами фактора "трилистника", ингибиторами триптазы, ингибиторами триптофан-5-гидроксилазы, модуляторами лиганда фактора некроза опухоли 14, ингибиторами киназы TYK2, антагонистами рецептора TNF типа I, модуляторами рецепторов TNF типа II, модуляторами рецепторов неспецифических факторов роста, агонистами ваниллоида VR1, агонистами рецепторов витамина D3, ингибиторами зонулина, абатацептом; ацеманнаном; адалимумабом; DCCT-10; апремиластом; AST-120; балсалазидом; балсалазидом натрия; базиликсимабом; беклометазона дипропионатом; будесонидом; D-9421; будесонидом MMX; катридекагогом; цертолизумабом пегол; Clostridium butyricum; этанерцептом; финголимодом; глатирамера ацетатом; голимуумабом; инфликсимабом; биоаналогом инфликсимаба; воспроизведенным биоаналогом инфликсимаба; интерфероном бета-1а; леналидомидом; месалазином; GED-0001; AJG-501; метэнкефалина ацетатом с тридекактида ацетатом, микофенолата мофетиллом; налтрексоном; натализумабом; нитазоксанидом; олсалазином; опрелвекином; пропионил-L-карнитинном; рекомбинантным интерфероном бета-1а; реместемцелом-L; рифаксимином; ритуксимабом; ропивакаинном; росиглитазоном; сарграмостимом; секукинумабом; SPD-480; такролимусом; тамибаротеном; тедуглутидом; талидомидом; тоцилизумабом; RO-4877533; тофацитинибом; CP-690550; яйцами власоглава свиньи (Trichuris suis ova); ASP-1002; устекинумабом; валганцикловиром; ведолизумабом; зилеутоном; анти-CD3 визуализирующим агентом (фрагментом антитела, рака/аутоиммунного заболевания), ImaginAb; AVX-470; циклоспорином; mAb к лигандам CXCR1/2 (иммунология), Eli Lilly; FFP-102; GSK-3050002; INN-108; IR-777; SGM-1019; пегилодекакином; PF-06480605; PF-06651600; SER-287; Syn-1002; Thetanix; терапией толерогенными дендритными клетками TOP-1288; VBY-036; VBY-129; 946414-98-8; BMS-936557; 99mTc-аннексин V-128; ABC-294640; абрилумабом; Алеквелем; AMG-139; амиселимодом; APD-334; ASP-3291; беклометазона дипропионатом; бертилимумабом; циклоспорином; клазакизумабом; DLX-105; долканатидом; E-6011; ETX-201; FFP-104; филготинибом; форалумабом; GED-0507-34-Levo; гивиностатом; GLPG-0974; GLPG-1205; иберогастом N (язвенный колит), Bayer; BAY98-7410; INV-103; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; ларазотида ацетатом; CB-01-05-MMX; LY-3074828; месаламином с N-ацетилцистеином; midistase; молграмостимом с последующим приемом биопрепарата фосфомицина с карбапенемом, Reponex; терапией мультипотентными взрослыми прогениторными клетками (ишемия/церебральный паралич), Athersys/Healios; NN-8828; олокизумабом; OvaSave; P-28-GST; PDA-002; PF-4236921; PF-547659; преднизолоном; PUR-0110; QBECO; RBX-2660; перепрофилированным налтрексоном; JKB-122; SB-012; со-трастаурином; STNM-01; TAK-114; тетомиластом; Debio-0512; TRK-170; TRX-318; вателизумабом; VB-201; ZP-1848; цукапсаицином; АВТ-494; аликафорсенном; Ампионом; BI-655066; бриакинумабом; каннабидиолом; каротегаст метилом (carotegast methyl); кобитолимодом; дексаметазона фосфатом натрия; элафибраном; этролизумабом; GS-5745; FDVIPL-004; LP-02; месалазином; метронидазолом, монгерсенном; окрелизумабом; озанимодом; пефцитинибом; RHB-104; рифаксимином; тилдракизумабом; тралокинумабом; бродалумабом; лаквинимодом; плеканатидом; телотригата этипратом; биоаналогом инфликсимаба, Samsung Bioepis; AZD-058 и рифабутином с кларитромицином, а затем с клофазимином.

Кроме того, следующий неисчерпывающий перечень классов соединений и соединений может быть объединен с соединением согласно настоящему изобретению: ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как зилеутон, эталоциб FPL-64170, E-3040 и BU-4601A; ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как BL-7040; агонисты рецепторов АСТН, такие как ацетат метэнкефалина с ацетатом тридекактида и FAR-404; антагонисты рецепторов активина, такие как фоллистатин; ингибиторы ацилтрансферазы, такие как AZD-0585; лиганды адреноркортicotропного гормона, такие как ацетат метэнкефалина с ацетатом тридекактида и FAR-404; ингибиторы гена AKT1, такие как видофлудимус; модуляторы щелочной фосфатазы, такие как рекомбинантная щелочная фосфатаза человека (перорально, язвенный колит), AM-Pharma; стимуляторы щелочной фосфатазы, такие как бычья щелочная фосфатаза; агонисты рецепторов андрогенов, такие как PB-005; антагонисты аполипопротеина С3, такие как AZD-0585; бактерицидные белковые стимуляторы проницаемости, такие как опебакан; антагонисты бета-адренорецепторов, такие как NM-001; ингибиторы бета-глюкуронидазы, такие как KD-018; ингибиторы В-лимфоцитарных антигенов CD20, такие как окрелизумаб, ритуксимаб; модуляторы рецептора брадикинина, такие как гивиностат; ингибиторы кальциневрина, такие как такролимус, циклоспорин; ингибиторы кальциевых каналов, такие как клотримазол; модуляторы каннабиноидных рецепторов CB1, такие как GWP42003-Р, каннабидиол; модуляторы каннабиноидных рецепторов CB2, такие как GWP42003-Р, каннабидиол; антагонисты каннабиноидных рецепторов, такие как финголимод; модуляторы каннабиноидных рецепторов, такие как GWP42003-Р, каннабидиол; ингибиторы катепсина S, такие как VBY-129, VBY-036; стимуляторы белка CCN, такие как CSA-13; антагонисты хемокинов CCR3, такие как бертилимумаб; антагонисты хемокинов CCR5, такие как HGS-1025; антагонисты хемокинов CCR9, такие как MLN-3126, верциррон, CCX-025; модуляторы CD3, такие как визилизумаб; ингибиторы лиганда CD40, такие как FFP-104; антагонисты рецепторов

лиганда CD40, такие как FFP-104, FFP-102, торализумаб; антагонисты CD49b, такие как вателизумаб; антагонисты CD49d, такие как ELND-004; агонисты CD89, такие как HF-1020; ингибиторы молекул клеточной адгезии, такие как натализумаб, аликафорсен (внутривенно), ASP-2002, ISIS-2302; ингибиторы лиганда хемокина CXС, такие как mAb к лигандам CXCR1/2 (иммунология), Eli Lilly; ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01; модуляторы коллагена, такие как терапия стволовыми клетками жировой ткани (Celution System), Cytori, DCCT-10; агонисты CSF-1, такие как сарграмостим, воспроизведенный биоаналог молграмостима с фосфомицином с карбапенемом (интраинтестинально, болезнь Крона), Reponex; антагонисты CSF-1, такие как JNJ-40346527; ингибиторы лиганда хемокина CXС10, такие как 946414-98-8, BMS-936557; антагонисты хемокина CXCR2, такие как элубриксин; ингибиторы циклической GMP фосфодиэстеразы, такие как CEL-031; ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как P-54; ингибиторы циклооксигеназы, такие как месалазин, 4-аминосалицилат натрия, AJG-501, AGI-022; стимуляторы циклооксигеназы, такие как никотин полакрилекс; ингибиторы цитохрома P450 3A4, такие как KD-018; стимуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, такие как абатацепт; ингибиторы дигидроцерамид-дельта-4-десатуразы, такие как ABC-294640; ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, такие как видофлудимус; ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как валганцикловир; модуляторы рецепторов тирозинкиназы семейства EGFR, такие как нейрегулин 4 (Болезнь Крона/язвенный колит/некротический энтероколит), Avexegen Therapeutics/Детская больница Лос-Анжелеса; ингибиторы эозинофильных пероксидаз, такие как AWEPOPD-01, AWEPO-003; ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб; агонисты простаноидных рецепторов EP4, такие как KAG-308; агонисты эпидермального фактора роста, такие как гепарин-EGF-подобный фактор, Scios Nova; лиганды эпидермального фактора роста, такие как Hebervis; бета-агонисты рецептора эстрогена, такие как принаберел; агонисты фактора XIII, такие как катридекаког; лиганды FGF-10, такие как репифермин; агонисты рецептора FGF2, такие как F2A; ингибиторы лиганда фракталкина, такие как E-6011; антагонисты рецептора свободных жирных кислот 2, такие как GLPG-0974; ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, такие как SB-012; агонисты глюкогоноподобного пептида 2, такие как тедуглутид, ZP-1848, NB-1002; агонисты глюкокортикоидов, такие как будесонид, беклометазон дипропионат, дексаметазон фосфат натрия, AJG-511, DOR-201, D-9421-C; агонисты рецептора GM-CSF, такие как сарграмостим, воспроизведенный биоаналог молграмостима с фосфомицином с карбапенемом (интраинтестинально, болезнь Крона), Reponex; антагонисты рецептора 84, связанного с G-белком, такие как GLPG-1205; агонисты рецептора гуанилатциклазы, такие как долканатид, SP-333; антагонисты рецептора гистамина H2, такие как висмут, Medeva; ингибиторы гистонацетилтрансферазы, такие как ингибиторы TTP60 (язвенный колит/воспалительное заболевание кишечника/аутоиммунные заболевания), Университет Пенсильвании; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как гивиностат; модуляторы антигена HLA класса II, такие как модуляторы белка HLA класса II (болезнь Крона), Nextera AS; ингибиторы гидролаз, такие как SC-56938; ингибиторы гена ICAM1, такие как аликафорсен; ингибиторы ICAM-1, такие как аликафорсен (внутривенно), ISIS-2302; ингибиторы гена IL1, такие как PLR-14; агонисты IL-10, такие как пегилодокакин, AM-0010; стимуляторы гена IL10, такие как генная терапия (IL-10), Imperial College; агонисты IL-11, такие как опрелвекин, YM-294; антагонисты IL-12, такие как устекинумаб, бриакинумаб, апилимод; ингибиторы гена IL12, такие как RDP-58; антагонисты IL-13, такие как тралокинумаб, анрукинумаб; антагонисты IL-17, такие как секукинумаб, видофлудимус; антагонисты IL-2, такие как даклизумаб; ингибиторы альфа-субъединицы рецептора IL-2, такие как базиликсимаб, даклизумаб, BSX-003, Ro-34-7375; антагонисты IL-21, такие как NN-8828, ATR-107; антагонисты IL-23, такие как тилдракизумаб, устекинумаб, BI-655066, AMG-139, бриакинумаб, LY-3074828, апилимод; антагонисты IL-6, такие как тоцилизумаб, клазакизумаб, олокизумаб, HMPL-004, AMG-220, FM-101; ингибиторы гена IL6, такие как YSIL6-T-PS; модуляторы рецепторов IL-6, такие как тоцилизумаб; антагонисты IL-7, такие как модуляторы рецептора интерлейкина-7 (язвенный колит/острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз), Effimune; антагонисты IL-8, такие как элубриксин, клотримазол; агонисты иммуноглобулина G1, такие как HF-1020; модуляторы иммуноглобулина G2, такие как PF-547659; ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, такие как микофенолат мофетил; сенсibilizаторы инсулина, такие как элафибранор, росиглитазон, HE-3286, EGS-21; антагонисты интегрин альфа-4/бета-1, такие как натализумаб, TRK-170, фиратеграст; антагонисты интегрин альфа-4/бета-7, такие как этролизумаб, ведолизумаб, абрилумаб, каротегаст метил, TRK-170, фиратеграст; антагонисты интегрин альфа-Е, такие как этролизумаб; антагонисты интегрин, такие как вателизумаб, ASP-2002; антагонисты интегрин бета-7, такие как этролизумаб; лиганды интерферона бета, такие как интерферон бета-1а, рекомбинантный интерферон бета-1а, Serono; ингибиторы лиганда интерлейкина 17Е, такие как анти-IL-17BR гуманизированное антитело (фиброз легких/астма/язвенный колит), Medical Research Council Technology; ингибиторы лиганда интерлейкина, такие как HE-3286; антагонисты рецептора интерлейкина 17А, такие как бродалумаб; антагонисты рецептора интерлейкина 17В, такие как анти-IL-17BR гуманизированное антитело (фиброз легких/астма/язвенный колит), Medical Research Council Technology; бета-лиганды интерлейкина-1, такие как K(D)PT, PUR-0110, HMPL-004; модуляторы бета-лиганда интерлейкина-1, такие как PUR-0110, HMPL-004; ингибиторы лиганда интерлейкина-6, такие как PF-4236921; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такие как тофацитиниб, пефидитиниб; ингибиторы тирозинкиназы JAK1, такие как АВТ-494, тофацитиниб, филготиниб, пефидитиниб, GLPG-0555, солцитиниб; ингибиторы гена JAK2,

такие как видофлудимус; ингибиторы тирозинкиназы JAK3, такие как тофацитиниб, пефцитиниб; ингибиторы N-концевой киназы Jun, такие как семапимод; модуляторы LanC-подобного белка 2, такие как BT-11; антагонисты рецептора лейкотриена BLT, такие как ONO-4057, эталоциб, SC-53228, SC-52798; модуляторы липоксигеназы, такие как месалазин; антагонисты L-селектина, такие как BNP-001; ингибиторы MAdCAM, такие как ведолизумаб, PF-547659; ингибиторы матриксных металлопротеаз, такие как D-5410; модуляторы матриксных металлопротеаз, такие как D-5410; агонисты меланокортина, такие как ASP-3291; ингибиторы мембранной аминоксидазы меди, такие как вепалимомаб; ингибиторы металлопротеазы-2, такие как KD-018, RWJ-68354; ингибиторы металлопротеазы-9, такие как GS-5745; ингибиторы альфа-лиганда MIP 3, такие как GSK-3050002; стимуляторы митохондриальных белков теплового шока 10 кДа, такие как INV-103; ингибиторы антигена дифференцировки моноцитов CD14, такие как противовоспалительное CD14, Cornell; ингибиторы mTOR, такие как P-2281; стимуляторы муцина, такие как ребамипид; НАД-зависимые стимуляторы деацетилазы сиртуина-1, такие как SRT-2104; агонисты рецептора натрийуретического пептида C, такие как плеканатид; лиганды нейрегулина-4, такие как нейрегулин 4 (болезнь Крона/язвенный колит/некротический энтероколит), Avexegen Therapeutics/Детская больница Лос-Анжелеса; агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора, такие как TC-2403, никотин полакрилес, никотин; модуляторы альфа-4-субъединицы никотинового ACh-рецептора, такие как TC-2403; стимуляторы альфа-7-субъединицы никотинового ACh-рецептора, такие как GTS-21; модуляторы бета-2-субъединицы никотинового ACh-рецептора, такие как TC-2403; антагонисты рецептора NK1, такие как KD-018, нолпитаниум безилат; антагонисты рецептора NK, активирующего NKG2 D, такие как NNC-0142-002; ингибиторы ядерного фактора каппа B, такие как KD-018, кобитолимод, CSA-13, HE-3286, HMPL-004, Avgina, месаламин с N-ацетилцистеином, P-54; агонисты рецептора опиоидного фактора роста, такие как метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом, FAR-404; антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налтрексон, IRT-103; антагонисты опиоидных рецепторов дельта, такие как KD-018; ингибиторы оксидоредуктазы, такие как олсалазин; агонисты пуринергических рецепторов P2X7, такие как гивиностат; ингибиторы киназы p38 MAP, такие как RDP-58, дорамапимод, семапимод, RWJ-68354; ингибиторы PARP, такие как EB-47, INO-1003; ингибиторы PDE 4, такие как апремиласт, тетомиласт, CC-1088; агонисты рецептора PDGF, такие как опрелвекин, YM-294; пептидные модуляторы, стимулирующие фагоцитоз, такие как 99mTc-RP-128; ингибиторы фосфо-N-ацетилмураоилпентапептид-трансферазы, такие как SQ-641; ингибиторы фосфолипазы A2, такие как вареспладиб метил; антагонисты рецепторов фактора активации тромбоцитов, такие как дерсалазин натрия; ингибиторы калиевых каналов, такие как клотримазол; агонисты PPAR альфа, такие как элафибранор (GFT-1007); агонисты PPAR дельта, такие как элафибранор (GFT-1007); агонисты PPAR гамма, такие как росиглитазон, GED-0507-34-Levo, эталоциб; стимуляторы белка CYR61, такие как CSA-13; ингибиторы белка fimH, такие как EB-8018; ингибиторы протеинкиназы C альфа, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы C бета, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы C дельта, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы C эпсилон, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы C зета, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы C тета, такие как сотрастураин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы G, такие как CEL-031; ингибиторы протеинкиназы, такие как TOP-1288; ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 P-селектина, такие как SEL-K2; ингибиторы белка биосинтеза пурина PurH, такие как микофенолат мофетил; альфа-агонисты рецепторов ретиноевой кислоты, такие как тамибаротен; бета-агонисты рецепторов ретиноевой кислоты, такие как тамибаротен; агонисты ретиноидных рецепторов, такие как тамибаротен; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как рифаксимин; ингибиторы SMAD-7, такие как монгерсен (GED-0301); ингибиторы натриевых каналов, такие как ропивакаин; агонисты рецептора соматостатина, такие как вапреотид; стимуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы 1, такие как APD-334; модуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, такие как SIP модуляторы (перорально, рассеянный склероз/язвенный колит/ревматоидный артрит), Akaal Pharma; ингибиторы сфингозинкиназы 1, такие как ABC-294640; ингибиторы сфингозинкиназы 2, такие как ABC-294640; агонисты сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, такие как озанимод (RPC-1063), KRP-203; антагонисты сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, такие как амизелимод (MT-1303); модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1, такие как финголимод (FTY-720), озанимод (RPC-1063), амизелимод (MT-1303); модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-5, такие как озанимод; ингибиторы гена STAT3, такие как видофлудимус; ингибиторы STAT-3, такие как TAK-114; ингибиторы STAT-4, такие как антисмысловый олигонуклеотид STAT-4 (болезнь Крона/колит), NIAID; ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, такие как Ампион, DMI-9523; модуляторы супероксиддисмутазы, такие как midismase, LT-0011; стимуляторы супероксиддисмутазы, такие как супероксиддисмутазы; ингибиторы поверхностного T-клеточного гликопротеина CD28, такие как абатацепт; ингибиторы лиганда TGF бета 1, такие как монгерсен, GED-0301; агонисты тимулина, такие как Syn-1002; антагонисты TLR-2, такие как VB-201; антагонисты TLR-4, такие как JKB-122, VB-201; агонисты TLR-9, такие как BL-7040, кобитолимод; ингибиторы альфа-лиганда TNF, такие как адалимумаб, цертолизумаб пегол, биоаналог инфликсимаба, инфликсимаб, голимумаб, ISIS-104838, CSA-13, DLX-105, биоаналог адалимумаба, дерсалазин натрия, Debio-0512, HMPL-004, DLX-105, воспроизведенный биоаналог инфликсимаба, AZD-9773, CYT-020-TNFQb, DOM-0200; модуляторы альфа-лиганда TNF, такие как PUR-0110,

CDP-571; антагонисты TNF, такие как этанерцепт, цертолизумаб пегол, AVX-470, онерцепт; модуляторы фактора "трилистника", такие как AG-012; ингибиторы триптазы, такие как APC-2059; ингибиторы триптофан-5-гидроксилазы, такие как телотриплат этипрат; модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, такие как SAR-252067; антагонисты рецептора TNF типа I, такие как DOM-0100; модуляторы рецепторов TNF типа II, такие как этанерцепт; модуляторы рецепторов неспецифических факторов роста, такие как AP-005; агонисты ваниллоида VR1, такие как зукапсаин; агонисты рецепторов витамина D3, такие как кальцитриол; и ингибиторы зонулина, такие как ларазотид ацетат, AT-1001.

Кроме того, следующий неисчерпывающий перечень классов соединений и соединений может быть объединен с соединением согласно настоящему описанию: ингибиторы 14-3-3 белка эта, ингибиторы 5-липоксигеназы, ингибиторы тирозинкиназы Abl, агонисты рецепторов АСТН, агонисты рецепторов аденозина А3, ингибиторы аденозиндезаминазы, модуляторы ADP-рибозилциклазы-1, ингибиторы фактора АДФ-рибозилирования 6, лиганды адренокортикотропного гормона, ингибиторы агреканызы-2, модуляторы альбумина, ингибиторы фактора транскрипции AP1 ингибиторы базигина, ингибиторы белка Vcr, ингибиторы В-лимфоцитарного антигена CD19, ингибиторы В-лимфоцитарных антигенов CD20, модуляторы В- лимфоцитарного антигена CD20, ингибиторы лигандов стимуляторов В-лимфоцитов, модуляторы рецепторов брадикинина, ингибиторы гена BRAF, ингибиторы аминотрансферазы 1 разветвленных аминокислот, ингибиторы белка, содержащего бромодомен, ингибиторы тирозинкиназы Btk, антагонисты кадгерина-11, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, ингибиторы карбоангидразы, ингибиторы катепсина К, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокинов CCR1, антагонисты хемокинов CCR2, модуляторы гена CCR3, антагонисты хемокинов CCR5, антагонисты CD126, модуляторы CD29, модуляторы CD3, агонисты CD39, агонисты CD4, антагонисты CD4, ингибиторы лиганда CD40, антагонисты рецептора лиганда CD40, модуляторы рецептора лиганда CD40, антагонисты CD52, агонисты CD73, модуляторы CD79b, антагонисты CD80, антагонисты CD86, антагонисты CD95, ингибиторы молекул клеточной адгезии, ингибиторы холинкиназы, стимуляторы кластерина, ингибиторы фактора комплемента C5, стимуляторы фактора комплемента, ингибиторы С-реактивного белка, антагонисты CSF-1, ингибиторы лиганда хемокина CXCL10, антагонисты хемокина CXCR4, ингибиторы циклин-зависимой киназы 1, ингибиторы циклин-зависимой киназы-2, ингибиторы циклин-зависимой киназы-4, ингибиторы циклин-зависимой киназы-5, ингибиторы циклин-зависимой киназы-6, ингибиторы циклин-зависимой киназы-7, ингибиторы циклин-зависимой киназы-9, ингибиторы циклооксигеназы 2, модуляторы циклооксигеназы 2, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитозольной фосфолипазы А2, модуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, стимуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, ингибиторы DHFR, ингибиторы диаминацетилтрансферазы, ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, ингибиторы фактора элонгации 2, ингибиторы лиганда эотаксина 2, агонисты простагландинных рецепторов EP4, агонисты рецептора эритропоэтина, лиганды Fas, ингибиторы лиганда FGF-2, модуляторы FK506-связывающего белка-12, антагонисты фолиевой кислоты, агонисты рецептора фолиевой кислоты, антагонисты бета-рецептора фолиевой кислоты, модуляторы рецептора фолиевой кислоты, ингибиторы лиганда фракталкина, ингибиторы тирозинкиназы Fyn, антагонисты рецептора 15, связанного с G-белком, модуляторы рецептора GABA A, агонисты глюкокортикоидов, антагонисты глюкокортикоидов, стимуляторы лейциновой молнии, индуцированной глюкокортикоидами, ингибиторы лиганда GM-CSF, антагонисты рецептора GM-CSF, модуляторы рецептора GM-CSF, ингибиторы альфа лиганда белка, регулирующего рост, ингибиторы АТФазы Hwith Kwith, антагонисты гистаминовых рецепторов H4, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гистондеацетилазы-6, ингибиторы белка gp120 ВИЧ-1, модуляторы антигена HLA класса II DQ-2 альфа, ингибиторы антигена HLA класса II, модуляторы антигена HLA класса II, ингибиторы семейства Hsp 70, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1, стимуляторы гена IFN β , ингибиторы бета-киназы I-каппа В, ингибиторы киназы I-каппа В, антагонисты IL-1, агонисты IL-10, агонисты IL-11, антагонисты IL-12, антагонисты IL-15, антагонисты IL-17, модуляторы рецептора IL-17, агонисты IL-2, антагонисты IL-2, антагонисты IL-21, антагонисты IL-23, антагонисты IL-3, агонисты IL-4, антагонисты IL-6, модуляторы рецептора IL-6, антагонисты иммуноглобулина, агонисты иммуноглобулина G1, антагонисты иммуноглобулина G1, модуляторы иммуноглобулина G1, антагонисты иммуноглобулина G2, модуляторы иммуноглобулина G2, модуляторы Fc-рецептора II иммуноглобулина гамма, антагонисты Fc-рецептора III иммуноглобулина гамма, модуляторы иммуноглобулина каппа, антагонисты иммуноглобулина М, ингибиторы индуцируемой синтазы оксида азота, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсibiliзаторы инсулина, антагонисты интегрин альфа-1/бета-1, антагонисты интегрин альфа-4/бета-1, антагонисты интегрин, лиганды интерферона бета, лиганды интерферона гамма, ингибиторы лиганда интерлейкина 17A, ингибиторы лиганда интерлейкина 17F, ингибиторы интерлейкина 23A, лиганды интерлейкина, антагонисты рецептора интерлейкина 17A, ингибиторы лиганда интерлейкина-1 бета, лиганды интерлейкина 10, лиганды интерлейкина 2, лиганды интерлейкина 4, ингибиторы лиганда интерлейкина 6, ингибиторы тирозинкиназы Itk, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы JAK1, ингибиторы тирозинкиназы JAK2, ингибиторы гена JAK3, ингибиторы тирозинкиназы JAK3, ингибиторы N-концевой киназы Jun, модуляторы потенциал-зависимого калиевого канала-3 KCNA, модуляторы Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1, ингибиторы тирозинкиназы Kit, модуляторы LanC-подобного белка 2, ингибиторы гена LITAF, антаго-

нисты рецептора антигена-3 функции лимфоцитов, ингибиторы тирозинкиназы Lyp, модуляторы рецептора 1 маннозы макрофагов, ингибиторы MAdCAM, модуляторы MAP-киназы, ингибиторы гена MAP3K2, ингибиторы MAPKAPK5, ингибиторы матриксных металлопротеаз, ингибиторы гена MCL1, ингибиторы протеинкиназы MEK, ингибиторы протеинкиназы MEK-1, ингибиторы протеинкиназы MEK-2, ингибиторы мембранной аминоксидазы меди, ингибиторы металлопротеазы-2, ингибиторы металлопротеазы-9, ингибиторы мидкин-лиганда, стимуляторы митохондриальных белков теплового шока 10 кДа, ингибиторы комплекса 1 mTOR, ингибиторы mTOR, стимуляторы рибозилтрансферазы NAD ADP, ингибиторы гена NAMPT, стимуляторы ингибитора NF каппа B, ингибиторы гена NFAT, стимуляторы гена NFE2L2, антагонисты никотиновых рецепторов ацетилхолина, модуляторы рецепторов НК-клеток, антагонисты рецептора НК, активирующего NKG2 A B, антагонисты рецептора НК, активирующего NKG2 D, стимуляторы ядерного фактора 2, связанного с эритроидом 2, ингибиторы ядерного фактора каппа B, модуляторы ядерного фактора каппа B, ингибиторы ядерного фактора каппа B p105, агонисты рецептора опиоидного фактора роста, антагонисты опиоидных рецепторов дельта, антагонисты фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторы лигандов фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринаргических рецепторов P2X7, ингибиторы киназы p38 MAP альфа, ингибиторы киназы p38 MAP, ингибиторы PDE 4, ингибиторы PDE 5, агонисты рецепторов PDGF, антагонисты рецепторов PDGF, ингибиторы лигандов PDGF-B, ингибиторы гена PERK, ингибиторы дельта фосфоинозитид-3-киназы, ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы гамма, ингибиторы фосфолипазы A2, антагонисты рецепторов фактора активации тромбоцитов, агонисты PPAR гамма, модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, стимуляторы синтазы простагландина D, ингибиторы протеин-аргининдезимины, ингибиторы протеин-тирозинкиназы, ингибиторы белка биосинтеза пурина PurH, ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибиторы сепразы, модуляторы передатчика сигнала CD24, ингибиторы сигнальной трансдукции, ингибиторы глюкозо-натриевого транспортера-2, модуляторы фосфатазы сфингозин 1 фосфата, ингибиторы гена STAT3, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы тирозинкиназы семейства SYK, ингибиторы тирозинкиназы Syk, ингибиторы синдекана-1, антагонисты T-клеточных рецепторов, модуляторы T-клеточных рецепторов, ингибиторы поверхностного T-клеточного гликопротеина CD28, стимуляторы T-клеточного поверхностного гликопротеина CD28, модуляторы белка, связывающего TAK1, модуляторы талина, ингибиторы CD6 антигена дифференцировки T-клеток, ингибиторы T-клеточного поверхностного гликопротеина CD8, модуляторы тенасцина, бета-агонисты TGF, агонисты тимулина, антагонисты TLR-2, антагонисты TLR-4, антагонисты TLR-9, ингибиторы альфа-лиганда TNF, модуляторы альфа-лиганда TNF, антагонисты TNF, ингибиторы гена TNF, модуляторы рецептора TNF, ингибиторы гена TNFSF11, ингибиторы фактора транскрипции p65, ингибиторы фактора транскрипции RelB, модуляторы трансферрина, антагонисты рецептора фактора некроза опухоли 13C, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 13, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, антагонисты рецептора IL-1 типа I, антагонисты рецептора TNF типа I, модуляторы рецептора TNF типа II, неутонченные агонисты GPCR, антагонисты рецептора VEGF, антагонисты рецептора VEGF-2, модуляторы рецептора VEGF-2, ингибиторы лиганда VEGF-B, X-связанный ингибитор ингибиторов белка апоптоза, ингибиторы тирозинкиназы Zap70, аннексин V-128, меченный ^{99m}Tc, абатацепт, биоаналог абатацепта, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, акалабрутиниб, ацеклофенак, актарит, MS-392, адалимумаб, биоаналог адалимумаба, воспроизведенный биоаналог адалимумаба, AK-106, ALX-0061, аминоптерин, анакинра, биоаналог анакинры, воспроизведенный биоаналог анакинры, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, барицитиниб, BI-655064, бимекизумаб, BiP (ревматоидный артрит), Kings College London, BLHP-006, блисибимод, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, канакинумаб, картистем, CCX-354, CD24-IgFc, целекоксиб, цердулатиниб, цертолизумаб пегол, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, цибинетид, циклоспорин, клазакизумаб, CNTO-6785, кортикотропин, Mallinckrodt, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, дефлазакорт, Rheumavax, деносумаб, диацереин, диклофенак, E-6011, моноглицериды эйкозапентаеновой кислоты, этанерцепт, биоаналог этанерцепта, воспроизведенный биоаналог этанерцепта, этодолак, эторикоксиб, филготиниб, фосдагрокорат, герилимумаб, гинсенозид C-K, гивиностат, козы поликлональные антитела, голимумаб, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HM-71224, HMPL-523, гиалуронат натрия, IB-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), Innobioscience, IB-RA (пероральный, ревматоидный артрит), Innobioscience, игуратимод, IMD-2560, имидазол салицилат, инфликсимаб, улучшенный вариант инфликсимаба, биоаналог инфликсимаба, INSIX RA, воспроизведенный биоаналог интерферона гамма, интерлейкин-2 (инъекционный), воспроизведенный биоаналог интерлейкина-2, INV-103, IR-501, итолизумаб, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KD-025, кетопрофен с омепразолом, лефлуномид, лезилумаб, LLDT-8, лумиракоксиб, LY-3090106, маситиниб, маврилиумаб, MBS-2320, MEDI-5117, мелоксикам, метотрексат, MGD-010, мизопростол с диклофенаком, MM-A01-01, монализумаб, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC-375, набуметон, намилиумаб, напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронция, окаратузумаб, офатумумаб, OHR-118, олокизумаб, OM-89, напроксен один раз в сутки (перорально, контролируемое высвобождение, боль), Alvogen, ONO-4059, оралгам, озорализумаб, пефицитиниб, пелубипрофен, PF-06687234, пиперидона гидрохлорид, пироксикам, преднизолон, преднизон, просорба, PRT-2607, PRTX-100, PRX-167700, QBSAU, рабексимод, RCT-18, рекомбинантное человеческое

моноклональное антитело к CD22 (внутривенная инфузия), Lonn Ryonn Pharma/SinoMab Bioscience (Шэньчжэнь), антагонист рецептора рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, мутант гибридного белка рекомбинантного рецептора TNF 2-Fc, RG-6125, RhuDex, рифабутин с кларитромицином с клофазимином, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, воспроизведенный биоаналог ритуксимаба, RPI-78, SAN-300, сарилумаб, SBI-087, селициклиб, SHR-0302, сирукумаб, спебрутиниб, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, ТАВ-08, такролимус, ТАК-020, ТАК-079, таренфлурбил (трансдермальный спрей-гель, кожные заболевания/ревматоидный артрит), МИКА Pharma/GALENpharma, тилманосепт технеция Tc 99m, метилендифосфонат технеция [99Tc], теноксикам, Debio-0512, тоцилизумаб, тофацитиниб, яйца власоглава свиньи, мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пуповины (в/в, RA/болезнь печени), Alliancells/Zhongyuan Union, устекинумаб, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YNB-1411-2; ингибиторы 14-3-3 белка эта, такие как анти-AGX-020 mAbs (ревматоидный артрит), Augex; ингибиторы 5-липосигеназы, такие как теноксикам, дарбуфелон, тебуфелон, ликофелон, ZD-2138, эталоциб, тенидап, тепоксалин, флбуфен, SKF-86002, PGV-20229, L-708780, WY-28342, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A, SKF-104351, CI-986; ингибиторы тирозинкиназы Abl, такие как иматиниб; агонисты рецепторов АСТН, такие как FAR-404, метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом; агонисты рецепторов аденозина А3, такие как CF-101; ингибиторы аденозиндезаминазы, такие как кладрибин, пентостатин, FR-221647; модуляторы АДФ-рибозилциклазы-1, такие как индатуксимаб равтансин; ингибиторы фактора АДФ-рибозилирования 6, такие как NAV-2729; лиганды адренокортикотропного гормона, такие как кортикотропин, Mallinckrodt, FAR-404, метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом; ингибиторы агреканы-2, такие как GIBH-R-001-2; модуляторы альбумина, такие как ALX-0061, ONS-1210; ингибиторы фактора транскрипции AP1, такие как T-5224, таренфлурбил, SP-10030; ингибиторы базигина, такие как ERG-240; ингибиторы белка Vcr, такие как иматиниб; ингибиторы В-лимфоцитарного антигена CD19, такие как XmAb-5871, MDX-1342; ингибиторы В-лимфоцитарных антигенов CD20, такие как окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, велтузумаб, воспроизведенный биоаналог ритуксимаба, окаратузумаб, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, МК-8808, HLX-01, СТ-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, АМЕ-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101; модуляторы В- лимфоцитарного антигена CD20, такие как биоаналог ритуксимаба, SBI-087, TRU-015, DXL-625; ингибиторы лигандов стимуляторов В-лимфоцитов, такие как белимумаб, RCT-18, блисибимод, табалумаб, атацицепт, бриобацепт; модуляторы рецепторов брадикинина, такие как гивино-стат; ингибиторы гена BRAF, такие как биниметиниб; ингибиторы аминотрансферазы 1 разветвленных аминокислот, такие как ERG-240; ингибиторы белка, содержащего бромодомен, такие как RVX-297, ZEN-003694; ингибиторы тирозинкиназы Btk, такие как акалабрутиниб, HM-71224, спебрутиниб, ингибиторы ВТК (ревматоидный артрит), Humanwell Healthcare/Wuxi AppTech, BMS-986142, ТАК-020, ONO-4059, TAS-5315, ABBV-105, AC-0025, RN-486, CG-026806, GDC-0834; антагонисты кадгерина-11, такие как RG-6125; ингибиторы кальциневрина, такие как HS-378, циклоспорин; ингибиторы кальциевых каналов, такие как RP-3128; ингибиторы карбоангидразы, такие как полмакоксид; ингибиторы катепсина К, такие как CRA-013783, T-5224, AM-3876, VEL-0230, NPI-2019; ингибиторы катепсина S, такие как MIV-247, AM-3876, RWJ-445380, NPI-2019; антагонисты хемокинов CCR1, такие как BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715, PS-375179; антагонисты хемокинов CCR2, такие как МК-0812, AZD-6942; модуляторы гена CCR3, такие как CM-102; антагонисты хемокинов CCR5, такие как маравирик, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672, AZD-8566; антагонисты CD126, такие как сарилумаб; модуляторы CD29, такие как PF-06687234; модуляторы CD3, такие как отеликсизумаб; агонисты CD39, такие как AAV5-CD39/CD73 (ревматоидный артрит), Arthrogen; агонисты CD4, такие как маравирик; антагонисты CD4, такие как трегализумаб, занолимумаб, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, кленоликсимаб; ингибиторы лиганда CD40, такие как дапиролизумаб пегол; антагонисты рецептора лиганда CD40, такие как BI-655064, анти-CD40-XTEN, тенеликсимаб; модуляторы рецептора лиганда CD40, такие как CFZ-533; антагонисты CD52, такие как алемтузумаб; агонисты CD73, такие как AAV5-CD39/CD73 (ревматоидный артрит), Arthrogen; модуляторы CD79b, такие как MGD-010; антагонисты CD80, такие как RhuDex, XENP-9523, ASP-2408, улучшенный вариант абатацепта; антагонисты CD86, такие как ES-210, биопревосходный аналог абатацепта, ASP-2408, XENP-9523; антагонисты CD95, такие как DE-098, CS-9507; ингибиторы молекул клеточной адгезии, такие как натализумаб, аликафорсен, NPC-17923, ТК-280, PD-144795; ингибиторы холинкиназы, такие как ингибиторы холинкиназы (ревматоидный артрит), UC San Diego; стимуляторы кластерина, такие как алемтузумаб; ингибиторы фактора комплемента C5, такие как экулизумаб, антисмысловые олигонуклеотиды (ревматоидный артрит), Leiden University Medical Center; стимуляторы фактора комплемента, такие как CM-101; ингибиторы С-реактивного белка, такие как IB-RA (перорально, ревматоидный артрит), Innobioscience, ISIS-353512; антагонисты CSF-1, такие как маситиниб, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324, JNJ-28312141; ингибиторы лиганда хемокина CXCR10, такие как 946414-98-8, BMS-936557; антагонисты хемокина CXCR4, такие как плериксафор; ингибиторы циклин-зависимой киназы 1, такие как ингибиторы CDK-1/2/5/7/9 (рак/онкогенез/ревматоидный артрит), BioPatterns; ингибиторы циклин-зависимой киназы-2, такие как селициклиб, BP-14; ингибиторы циклин-зависимой киназы-4, такие как ингибитор

CDK-4/6 (ревматоидный артрит), Теїїп; ингибиторы циклин-зависимой киназы-5, такие как ВР-14; ингибиторы циклин-зависимой киназы-6, такие как ингибитор CDK-4/6 (ревматоидный артрит), Теїїп; ингибиторы циклин-зависимой киназы-7, такие как ВР-14, селициклиб; ингибиторы циклин-зависимой киназы-9, такие как ВР-14, селициклиб; ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как целекоксиб, эторикоксиб, полмакоксиб, лафлунимус, этодолак, мелоксикам, ІВ-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), Innobioscience, ІВ-RA (пероральный, ревматоидный артрит), Innobioscience, SKLB-023, мелоксикам, лумиракоксиб; модуляторы циклооксигеназы 2, такие как DRGT-46; ингибиторы циклооксигеназы, такие как ацеклофенак, диклофенак, имидазол салицилат, напроксенин, напроксен этемесил (naproxen etemesil), мизопро- стол с диклофенаком, набуметон, напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронцием, на- проксен один раз в сутки (перорально, контролируемое высвобождение, боль), Alvogen, пелубипрофен, LY- 210073, теноксикам, ликофелон, NS-398, бромфенак, L-746483, LY-255283, тенитап, тепоксалин, флорбуфен, ибупрофен, флурбипрофен, SKF-86002, SC-57666, WY-28342, CI-986, бермопрофен; ингибиторы цитозоль- ной фосфолипазы А2, такие как AVX-002; модуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, та- кие как белатацепт, ES-210; стимуляторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка-4, такие как абата- цепт, биоаналог абатацепта, BMS-188667; ингибиторы DHFR, такие как метотрексат, MPI-2505, MBP- Y003; ингибиторы диаминацетилтрансферазы, такие как диминазен ацетурат; ингибиторы дигидроор- татдегидрогеназы, такие как ингибиторы DHODH (ревматоидный артрит/аутоиммунные заболевания), East China University of Science and Technology, ASLAN-003, лафлунимус, лефлуномид, HWA-486, ABR- 224050; ингибиторы фактора элонгации 2, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы лиганда эотак- сина 2, такие как CM-102; агонисты простаноидных рецепторов EP4, такие как CR-6086; агонисты ре- цептора эритропоэтина, такие как цибинетид; лиганды Fas, такие как AP-300; ингибиторы лиганда FGF- 2, такие как RBM-007; модуляторы FK506-связывающего белка-12, такие как темсиролиму; антаго- нисты фолиевой кислоты, такие как метотрексат, MBP-Y003; антагонисты рецептора фолиевой кислоты, такие как модуляторы рецептора фолиевой кислоты (химерный белок, рак/ревматоидный артрит), Proda Biotech; модуляторы рецептора фолиевой кислоты, такие как технеций (99mTc) этарфолатид; ингиби- торы лиганда фракталкина, такие как E-6011; ингибиторы тирозинкиназы Fyn, такие как маситиниб, лаф- луниму; антагонисты рецептора 15, связанного с G-белком, такие как антагонисты GPR15 (ревматоид- ный артрит/ВИЧ-опосредованная энтеропатия), Omeros; модуляторы рецептора GABA A, такие как лаф- луниму; агонисты глюкокортикоидов, такие как преднизолон, фосдагрокорат; антагонисты глюкокорти- коидов, такие как REC-200; стимуляторы лейциновой молнии, индуцированной глюкокортикоидами, такие как ART-G01; ингибиторы лиганда GM-CSF, такие как намилумаб, MORAb-022, лензилумаб; анта- гонисты рецептора GM-CSF, такие как маврилиумаб; модуляторы рецептора GM-CSF, такие как GSK- 3196165; ингибиторы альфа лиганда белка, регулирующего рост, такие как T-5224; ингибиторы АТФазы Hwith Kwith, такие как напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронция, кетопрофен с омепразолом, KEO-25001, HC-1004, PN-40020; антагонисты гистаминовых рецепторов H4, такие как то- рефорант, GD-48; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как гивиностат, CHR-5154; ингибиторы гистон- деацетилазы-6, такие как CKD-506; ингибиторы белка gp120 ВИЧ-1, такие как маравирик; модуляторы антигена HLA класса II DQ-2 альфа, такие как NexVax2; ингибиторы антигена HLA класса II, такие как ингибиторы HLA-DR1/DR4 (ревматоидный артрит), Provid; модуляторы антигена HLA класса II, такие как ARG-301, лиганд рекомбинантного Т-клеточного рецептора (ревматоидный артрит), Artielle; ингибиторы семейства Hsp 70, такие как гусперимус тригидрохлорид; ингибиторы индуцируемого гипоксией факто- ра-1, такие как 2-метоксиэстрадиол; стимуляторы гена IFNB, такие как ART-102; ингибиторы бета- киназы I-каппа В, такие как IMD-2560, IMD-0560; ингибиторы киназы I-каппа В, такие как бардоксолон метил; антагонисты IL-1, такие как рилонацепт, IBPB-007-IL, антисмысловые олигонуклеотиды (ревма- тоидный артрит), Leiden University Medical Center, антагонист рецептора рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical; агонисты IL-10, такие как пегилодекакин; агонисты IL-11, такие как опрелвекин; антагонисты IL-12, такие как устекину- маб, бриакинумаб, терапия ddRNAi (ревматоидный артрит), Medistem/Benitec; антагонисты IL-15, такие как AMG-714, BNZ-132-2; антагонисты IL-17, такие как иксекизумаб, секукинумаб, KD-025; модуляторы рецептора IL-17, такие как CNTO-6785; агонисты IL-2, такие как воспроизведенный биоаналог интерлей- кина-2; антагонисты IL-2, такие как ІВ-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), Innobioscience, ІВ-RA (пероральный, ревматоидный артрит), Innobioscience, BNZ-132-2; антагонисты IL-21, такие как NN-8828, BNZ-132-2; антагонисты IL-23, такие как устекинумаб, бриакинумаб; антагонисты IL-3, такие как анти- IL-3 mAbs (ревматоидный артрит), University of Regensburg; агонисты IL-4, такие как SER-130-AMi; ан- тагонисты IL-6, такие как олокизумаб, клазакизумаб, сирукумаб, SA-237, тоцилизумаб, ALX-0061, FB- 704A, OP-R003, антагонист пептида IL-6, MEDI-5117, T-5224, гуманизированное анти-IL-6 mAb, биоаналог тоцилизумаба, нейтрализующие IL-6 человеческие антитела, анти-IL6 анитело, RN-486, BLX-1002, AMG-220, FM-101, K-832, BLX-1025, эзонаримод, TA-383; модуляторы рецептора IL-6, такие как тоци- лизумаб, биоаналог тоцилизумаба, RO-4877533; антагонисты иммуноглобулина, такие как игуратимод; агонисты иммуноглобулина G1, такие как канакинумаб, улучшенный вариант инфликсимаба, биоаналог инфликсимаба, VX-2922, STI-002, HF-1020; антагонисты иммуноглобулина G1, такие как YNB-1411-2; модуляторы иммуноглобулина G1, такие как CFZ-533, лензилумаб; антагонисты иммуноглобулина G2,

такие как деносуаб; модуляторы иммуноглобулина G2, такие как PF-547659; модуляторы Fc-рецептора II иммуноглобулина, такие как MGD-010; антагонисты Fc-рецептора IIВ иммуноглобулина гамма, такие как XmAb-5871; модуляторы иммуноглобулина каппа, такие как ленизумаб; антагонисты иммуноглобулина M, такие как IB-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), Innobioscience, IB-RA (пероральный, ревматоидный артрит), Innobioscience; ингибиторы индуцируемой синтазы оксида азота, такие как SKLB-023; ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, такие как микофенолат мофетил; сенсibiliзаторы инсулина, такие как росиглитазон, THR-0921, HE-3286, BLX-1002; антагонисты интегрин альфа-1/бета-1, такие как SAN-300; антагонисты интегрин альфа-4/бета-1, такие как натализумаб; антагонисты интегрин, такие как PEG-HM-3, CY-9652; лиганды интерферона бета, такие как рекомбинантный интерферон бета-1а, TA-383; лиганды интерферона гамма, такие как воспроизведенный биоаналог интерферона гамма; ингибиторы лиганда интерлейкина 17А, такие как АВТ-122, бимекизумаб, АBBV-257; ингибиторы лиганда интерлейкина 17F, такие как бимекизумаб; ингибиторы интерлейкина 23 А, такие как гуселькумаб; лиганды интерлейкина, такие как IBPB-007-IL; антагонисты рецептора интерлейкина 17А, такие как бродалумаб; ингибиторы лиганда интерлейкина-1 бета, такие как канакинумаб, рилонацепт, T-5224, гевокизумаб, BLX-1002, LY-2189102, PMI-001, K-832, CDP-484; лиганды интерлейкина 10, такие как PF-06687234; лиганды интерлейкина 2, такие как денилейкин дифтитокс, рекомбинантный интерлейкин-2, воспроизведенный биоаналог интерлейкина-2, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, интерлейкин-2 (инъекционный); лиганды интерлейкина 4, такие как Tetravil; ингибиторы лиганда интерлейкина-6, такие как герилимзумаб, PF-4236921; ингибиторы тирозинкиназы Itk, такие как ARN-4079; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такие как тофацитиниб, SHR-0302, цердулатиниб, пефицитиниб, дейтерированный аналог тофацитиниба, SD-900, CVXL-0074; ингибиторы тирозинкиназы JAK1, такие как АВТ-494, барицитиниб, руксолитиниб, филготиниб, тофацитиниб, итацитиниб, пефицитиниб, NIP-585, CS-944X, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12; ингибиторы тирозинкиназы JAK2, такие как барицитиниб, руксолитиниб, СТ-1578; ингибиторы гена JAK3, такие как GBL-5b; ингибиторы тирозинкиназы JAK3, такие как дезернотиниб, тофацитиниб, пефицитиниб, AC-0025, CS-944X, DNX-04042, MTF-003, ARN-4079, PS-020613; ингибиторы N-концевой киназы Jun, такие как IQ-1S; модуляторы потенциал-зависимого калиевого канала-3 KCNA, такие как MRAD-P1; модуляторы Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1, такие как диметилфумарат; ингибиторы тирозинкиназы Kit, такие как иматиниб, маситиниб; модуляторы LanC-подобного белка 2, такие как BT-11; ингибиторы гена LITAF, такие как GBL-5b; антагонисты рецептора антигена-3 функции лимфоцитов, такие как алефацепт; ингибиторы тирозинкиназы Lyn, такие как маситиниб; модуляторы рецептора 1 маннозы макрофагов, такие как тилманосепт технеция Tc 99m; ингибиторы MAdCAM, такие как PF-547659; модуляторы MAP-киназы, такие как SKLB-023; ингибиторы гена MAP3K2, такие как GBL-5b; ингибиторы MAPKAPK5, такие как GLPG-0259; ингибиторы матриксных металлопротеаз, такие как GLPG-0259; ингибиторы гена MCL1, такие как селициклиб; ингибиторы протеинкиназы MEK, такие как биниметиниб, AD-GL0001; ингибиторы протеинкиназы MEK-1, такие как биниметиниб; ингибиторы протеинкиназы MEK-2, такие как биниметиниб; ингибиторы мембранной аминоксидазы меди, такие как BTT-1023, PRX-167700, вепалимомаб; ингибиторы металлопротеазы-2, такие как ERG-240; ингибиторы металлопротеазы-9, такие как GS-5745, ERG-240; ингибиторы мидкин-лиганда, такие как CAB-102; стимуляторы митохондриальных белков теплового шока 10 кДа, такие как INV-103; ингибиторы комплекса 1 mTOR, такие как эверолимус; ингибиторы mTOR, такие как эверолимус, темсиролимус; стимуляторы рибозилтрансферазы NAD ADP, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы гена NAMPT, такие как ART-D01; стимуляторы ингибитора NF каппа В, такие как деносуаб; ингибиторы гена NFAT, такие как T-5224; стимуляторы гена NFE2L2, такие как бардоксолон метил; антагонисты никотиновых рецепторов ацетилхолина, такие как RPI-78, RPI-MN; модуляторы рецепторов NK-клеток, такие как маситиниб; антагонисты рецептора NK, активирующего NKG2 А В, такие как монализумаб; антагонисты рецептора NK, активирующего NKG2 D, такие как NNC-0142-002; стимуляторы ядерного фактора 2, связанного с эритроидом 2, такие как диметилфумарат; ингибиторы ядерного фактора каппа В, такие как бардоксолон метил, IB-RA (инъекционный, ревматоидный артрит), Innobioscience, дегидроксиметилэпоксимицин, HE-3286, IMD-0560, MP-42, таренфлурбил, VGX-1027, SKLB-023, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, SP-100030, MLN-1145, NVP-IKK-005; модуляторы ядерного фактора каппа В, такие как REM-1086; ингибиторы ядерного фактора каппа В p105, такие как REM-1086; агонисты рецептора опиоидного фактора роста, такие как метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом, FAR-404; антагонисты опиоидных рецепторов дельта, такие как HS-378; антагонисты фактора дифференцировки остеокластов, такие как деносуаб, циклические пептидомиметики (ревматоидный артрит/остеопороз), University of Michigan; ингибиторы лигандов фактора дифференцировки остеокластов, такие как деносуаб; ингибиторы оксидоредуктазы, такие как этодолак, имидазол салицилат; агонисты пуринергических рецепторов P2X7, такие как гивиностат; ингибиторы киназы p38 MAP альфа, такие как VX-745, пролекарства BMS-582949, BMS-751324; ингибиторы киназы p38 MAP, такие как BCT-197, лосмапимод, ARRY-797; ингибиторы PDE 4, такие как апремиласт; ингибиторы PDE 5, такие как ингибиторы PDE5 (ревматоидный артрит), University of Rochester; агонисты рецепторов PDGF, такие как опрелвекин; антагонисты рецепторов PDGF, такие как иматиниб, маситиниб; ингибиторы лигандов PDGF-B, такие как SL-1026; ингибиторы

гена PERK, такие как биниметиниб; ингибиторы дельта фосфоинозитид-3-киназы, такие как дувелисиб, RP-6503, CT-732, INK-007, GNE-293; ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы гамма, такие как дувелисиб, RP-6503; ингибиторы фосфолипазы A2, такие как AVX-002, пептиды, ингибирующие связывание интегрин типа PA секретрируемой человеком фосфолипазой A2 (ревматоидный артрит/астма/болезнь Альцгеймера/рак), University of California, Davis, AK-106, вареспладиб метил, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358, YM-26734; антагонисты рецепторов фактора активации тромбоцитов, такие как пиперидона гидрхлорид; агонисты PPAR гамма, такие как росиглитазон, TFIR-0921, росиглитазон XR, эталоциб; модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, такие как INSIX RA; модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, такие как HF-0220; ингибиторы протеин-аргининдезимины, такие как ингибиторы PAD (ревматоидный артрит), Leiden University Medical Center/LURIS; ингибиторы протеин-тирозинкиназы, такие как лефлуномид; ингибиторы белка биосинтеза пурина PurH, такие как микофенолат мофетил; ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, такие как KD-025; ингибиторы сепразы, такие как меченые антитела против белка активации фибробластов (FAP) (ревматоидный артрит), Hoffmann-La Roche/ Radboud University; модуляторы передатчика сигнала CD24, такие как CD24-IgFc; ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как иматиниб; ингибиторы глюкозо-натриевого транспортера-2, такие как THR-0921; модуляторы фосфатазы сфингозин 1 фосфата, такие как модуляторы S1P (пероральный, множественный склероз/ язвенный колит/ревматоидный артрит), Akaal Pharma; ингибиторы гена STAT3, такие как бардоксолон метил, видофлудимус; стимуляторы супероксиддисмутазы, такие как имисопасем марганца; ингибиторы тирозинкиназы семейства SYK, такие как МК-8457; ингибиторы тирозинкиназы Syk, такие как фостаматиниб, энтосплетиниб, KDDF-201110-06, HMPL-523, цердулатиниб, АВ-8779, GS-9876, PRT-2607, CVXL-0074, CG-103065 и CG-026806; ингибиторы синдекана-1, такие как индатуксимаб равтансин; антагонисты Т-клеточных рецепторов, такие как TCR ингибирующие SCHOOL пептиды (системно/местно, ревматоидный артрит/дерматит/склеродермия), SignaBlok, СII модифицированный пептид (ревматоидный артрит), Peking University; модуляторы Т-клеточных рецепторов, такие как ARG-301; ингибиторы поверхностного Т-клеточного гликопротеина CD28, такие как абатацепт, белатацепт, биоаналог абатацепта, RhuDex, BMS-188667; стимуляторы Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD28, такие как TAB-08; модуляторы белка, связывающего TAK1, такие как эпигаллокатехин 3-галлат; модуляторы талина, такие как короткие формы регуляторов талина (ревматоидный артрит), KayteeBio; ингибиторы CD6 антигена дифференцировки Т-клеток, такие как итолизумаб; ингибиторы Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD8, такие как трегализумаб; модуляторы тенасцина, такие как Tetravil; бета-агонисты TGF, такие как трегализумаб; агонисты тимулина, такие как Syn-1002; антагонисты TLR-2, такие как VB-201, P-13; антагонисты TLR-4, такие как VB-201, P-13; антагонисты TLR-9, такие как P-13; ингибиторы альфа-лиганда TNF, такие как биоаналог адалимумаба YNB-1411-2, адалимумаб, инфликсимаб, биоаналог инфликсимаба, рекомбинантное гуманизированное анти-TNF-альфа моноклональное антитело, цертолизумаб пегол, голимумаб, озорализумаб, AT-132, биоаналог этанерцепта, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, анти-TNF альфа человеческое моноклональное антитело, улучшенный вариант инфликсимаба, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, STI-002, BOW-015, FKB-327, BAX-2200, HLX-03, BI-695501, CNTO-148, MYL-1401AABP-501, HOT-3010, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, биоаналог голимумаба, TA-101, воспроизводимый биоаналог адалимумаба, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, биоаналог голимумаба, TeHL-1, плакулумаб, PMI-001, tgAAV-TNFR:Fc, K-832, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, анти-TNF-альфа mAb, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069; модуляторы альфа-лиганда TNF, такие как MM-A01-01, CDP-571, камобукол; антагонисты TNF, такие как этанерцепт, цертолизумаб пегол, воспроизводимый биоаналог этанерцепта, биоаналог этанерцепта, DNX-114, антагонист TNF с антагонистом IL-12 (ревматоидный артрит), University of Oxford, BN-006, SCB-131, пегсунерцепт, GBL-5b, ACE-772, онерцепт, DE-096, PN-0615, ленерцепт, ITF-1779, MDL-201112, BAX-2200, SCB-808, DA-3853, HD-203; ингибиторы гена TNF, такие как GIBH-R-001-2; модуляторы рецептора TNF, такие как мутант гибридного белка рекомбинантного рецептора TNF 2-Fc, T-0001, tgAAV-TNFR:Fc; ингибиторы гена TNFSF11, такие как деносуаба; ингибиторы фактора транскрипции р65, такие как REM-1086; ингибиторы фактора транскрипции RelB, такие как REM-1086; модуляторы трансферрина, такие как метотрексат, MBP-Y003; антагонисты рецептора фактора некроза опухоли 13C, такие как VAY-736; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15, такие как анти-TL1A антитела (ревматоидный артрит/воспалительное заболевание кишечника), NIAMS; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 13, такие как атацицепт; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, такие как ABBV-257, биоаналог этанерцепта, ABT-122; антагонисты рецептора IL-1 типа I, такие как анакинра, биоаналог анакинры, воспроизведенный биоаналог анакинры, AXXO; антагонисты рецептора TNF типа I, такие как NM-9405; модуляторы рецепторов TNF типа II, такие как этанерцепт, SCB-131, биоаналог этанерцепта, воспроизводимый биоаналог этанерцепта, BAX-2200, SCB-808, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422, BT-D001, DA-3853; неуточненные агонисты GPCR, такие как NCP-70X; антагонисты рецептора VEGF, такие как 2-метоксиэстрадиол и NSC-650853, SL-1026; антагонисты рецептора VEGF, такие как CG-026806; антагонисты рецептора VEGF-2, такие как нейтрализующее VEGFR2 антитело (ревматоидный артрит), University of Rochester;

ингибиторы лиганда VEGF-B, такие как CSL-346; X-связанные ингибиторы ингибиторов белка апоптоза, такие как ингибиторы IAP (перорально), Pharmascience; и ингибиторы тирозинкиназы Zap70, такие как МК-8457, СТ-5332.

Комбинации для лечения метаболических заболеваний или состояний.

Примеры метаболических нарушений включают, без ограничения, диабет, включая диабет типа I и типа II, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертензию, повышенный уровень холестерина в сыворотке и повышенный уровень триглицеридов. Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения метаболических нарушений, включают антигипертензивные агенты и агенты, снижающие уровень липидов. Дополнительные терапевтические агенты, применяемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, агонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), такие как тиазолидиндионы, такие как пиоглитазоны, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, витамин E и миметики инкретина. Таким образом, один аспект настоящего описания представляет собой способ лечения метаболического заболевания, включающий введение соединения согласно настоящему описанию в комбинации с одним или более соединениями, применяемыми для лечения метаболических заболеваний, субъекту, в частности человеку, нуждающемуся в этом.

Фармацевтические композиции.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительно представить их в виде фармацевтических составов (композиций). Составы как для ветеринарии, так и для применения для человека содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, совместно с одним или более приемлемыми носителями для него и, необязательно, другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен(должны) быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безвредным для его реципиента.

Композиции включают те, которые подходят для вышеуказанных способов введения. Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Методы и рецептуры обычно можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с неактивными ингредиентами (например, носителем, фармацевтическим вспомогательным веществом и т.д.), которые составляют один или более дополнительных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту формы.

В некоторых вариантах реализации составы, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические составы включают одно или более соединений согласно настоящему изобретению совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить средство с приятным вкусом. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, которые подходят для производства таблеток, являются приемлемыми. Данные наполнители могут, например, представлять собой инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть покрыты оболочкой с применением известных методик, включая микрокапсулирование, чтобы замедлить распад и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно применять материал, обеспечивающий действие в течение более длительного времени, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с воском.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, который получает лечение, и конкретного способа введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения людям содержит приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, приготовленного с подходящим и удобным количеством материала носителя (например, неактивный

ингредиент или вспомогательный материал). В некоторых вариантах реализации материал носителя варьируется от примерно 5% до примерно 95% от общей композиции (масса:масса). В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат примерно от 1 до 800 мг, от 1 до 600 мг, от 1 до 400 мг, от 1 до 200 мг, от 1 до 100 мг или от 1 до 50 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат не более примерно 400 мг соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат примерно 100 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, обычные для данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например, составы, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Также предложены композиции для применения в ветеринарии, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, как определено выше, совместно с пригодным для ветеринарии носителем.

Пригодные для ветеринарии носители представляют собой материалы, применяемые для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные материалы, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Данные композиции для применения в ветеринарии можно вводить перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, которое подлежит лечению, токсичности, от того, применяют ли соединение в профилактических целях (более низкие дозы), способа доставки и фармацевтического состава, и будет определена врачом с применением общепринятых способов исследования с повышением дозы.

Пути введения.

Одно или более соединений формулы I (называемых в настоящем документе активными ингредиентами) или их фармацевтически приемлемую соль вводят любым путем, подходящим для состояния, которое подлежит лечению. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п.

Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество соединений согласно настоящему изобретению состоит в том, что они являются биодоступными при пероральном введении, и их можно вводить перорально. Соответственно в одном варианте реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции представляют собой пероральные лекарственные формы. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции представляют собой твердые лекарственные формы для перорального применения.

Пример состава 1.

Готовят твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Вышеуказанные ингредиенты смешивают и заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример состава 2.

Состав для таблеток готовили с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Компоненты смешивали и спрессовывали таблетки.

Пример состава 3.

Готовили состав для ингалятора с сухим порошком, содержащий следующие компоненты:

Ингредиент	Масса %
Активный ингредиент	5
Лактоза	95

Активный ингредиент смешивали с лактозой и смесь добавляли в устройство для ингаляции сухого порошка.

Пример состава 4.

Таблетки, каждая из которых содержит 30 мг активного ингредиента, готовили следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0 мг
Поливинилпирролидон (как 10% раствор в стерильной воде)	4,0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	1,0 мг
Итого	120 мг

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускали через сито № 20 меш США и тщательно перемешивали. Раствор поливинилпирролидона смешивали с полученными порошками, которые затем пропускали через сито 16 меш США. Полученные таким образом гранулы сушили при температуре от 50 до 60°C и пропускали через сито 16 меш США. Карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито № 30 меш США, затем добавляли к гранулам, которые после смешивания прессовали на машине для таблетирования с получением таблеток, каждая массой 120 мг.

Пример состава 5.

Суппозитории, каждый из которых содержит 25 мг активного ингредиента, готовили следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот до	2,000 мг

Активный ингредиент пропускали через сито № 60 меш США и суспендировали в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с применением минимального необходимого тепла. Затем смесь выливали в форму для суппозитория номинальной вместимостью 2,0 г и позволяли ей остыть.

Пример состава 6.

Суспензии, каждая из которых содержит дозу 50 мг активного ингредиента на 5,0 мл, получали следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (11%)	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Ароматизатор и краситель	сколько необходимо
Очищенная вода	5,0 мг

Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивали, пропускали через сито США № 10 меш, и затем смешивали с ранее приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия в воде. Бензоат натрия, ароматизатор и краситель разбавляли небольшим количеством воды и добавляли при перемешивании. Затем добавляли воду в количестве, достаточном для получения требуемого объема.

Пример состава 7.

Состав для подкожного применения может быть приготовлен следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	5,0 мг
Кукурузное масло	1,0 мл

Пример состава 8.

Состав для инъекций готовили из следующей композиции:

Ингредиенты	Количество
Активный ингредиент	2,0 мг/мл
Маннит, USP	50 мг/мл
Глюконовая кислота, USP	сколько потребуется (pH 5-6)
Вода (дистиллированная, стерильная)	сколько потребуется до 1,0 мл
Газ азот, NF	сколько потребуется

Пример состава 9.

Состав для местного применения готовили из следующей композиции:

Ингредиенты	граммы
Активный ингредиент	0,2-10
Спан 60	2,0
Твин 60	2,0
Минеральное масло	5,0
Жидкий парафин	0,10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилгидроксианизол)	0,01
Вода	сколько необходимо до 100

Все вышеперечисленные ингредиенты, кроме воды, объединяли и нагревали до 60°C при перемешивании. Затем при интенсивном перемешивании добавляли достаточное количество воды при 60°C для эмульгирования ингредиентов, затем добавляли воду, сколько необходимо, до 100 г.

Пример состава 10.

Композиция с замедленным высвобождением.

Ингредиент	Диапазон мас.%
Активный ингредиент	50-95
Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	1-35
Сополимер метакриловой кислоты	1-35
Гидроксид натрия	0,1-1,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5-5,0
Стеарат магния	0,5-5,0

Составы с замедленным высвобождением согласно настоящему описанию могут быть приготовле-

ны следующим образом: соединение и рН-зависимое связующее и любые необязательные вспомогательные вещества тщательно смешивали (смешивали в сухом виде). Затем сухую смесь гранулировали в присутствии водного раствора сильного основания, который распыляли на смешанный порошок. Гранулы сушили, просеивали, смешивали с необязательными смазывающими веществами (такими как тальк или стеарат магния) и прессовали в таблетки. Предпочтительные водные растворы сильных оснований представляют собой растворы гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия или калия, предпочтительно гидроксид натрия, в воде (необязательно содержащей до 25% смешивающихся с водой растворителей, таких как низшие спирты).

Полученные таблетки могут быть покрыты необязательным пленкообразующим агентом для идентификации, определения вкуса и для облегчения проглатывания. Пленкообразующий агент обычно присутствует в количестве от 2 до 4% от массы таблетки. Подходящие пленкообразующие агенты хорошо известны в данной области техники и включают гидроксипропилметилцеллюлозу, катионные сополимеры метакрилата (сополимеры диметиламиноэтилметакрилата/метилбутилметакрилата - Eudragit® E - Rohm. Pharma) и т.п. Эти пленкообразующие агенты могут необязательно содержать красители, пластификаторы и другие дополнительные ингредиенты.

Прессованные таблетки предпочтительно имеют твердость, достаточную, чтобы выдерживать сжатие 8 кПа. Размер таблетки будет зависеть в первую очередь от количества соединения в таблетке. Таблетки будут включать от 300 до 1100 мг свободного основания соединения. Предпочтительно таблетки включают количества свободного основания соединения в диапазоне от 400-600, 650-850 и 900-1100 мг.

Чтобы повлиять на скорость растворения, контролируют время, в течение которого порошок, содержащий соединение, смешивают во влажном состоянии. Предпочтительно общее время перемешивания порошка, то есть время, в течение которого порошок подвергают воздействию раствора гидроксида натрия, составляет от 1 до 10 мин, и предпочтительно от 2 до 5 мин. После гранулирования частицы удаляют из гранулятора и помещают в сушилку с псевдоожиженным слоем для сушки при температуре примерно 60°C.

Пример состава 11.

Состав для таблеток готовили с применением следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	300,0
Микрокристаллическая целлюлоза	100,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Компоненты смешивали и спрессовывали в таблетки.

Примеры

Следующие примеры включены, чтобы продемонстрировать конкретные варианты реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что способы, раскрытые в примерах, которые следуют ниже, представляют собой способы для хорошего функционирования при практическом применении изобретения и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные режимы для его применения. Однако специалисты в данной области техники должны, в свете настоящего описания, принять во внимание, что многие изменения могут быть внесены в конкретные описанные варианты реализации и все же получен аналогичный или похожий результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Перечень аббревиатур и акронимов.

Аббревиатура	Значение
°C	Градус Цельсия
Ac	Ацетил
водн.	Водный
АТФ	Аденозинтрифосфат
B ₂ Pin ₂	Бис(пинаколато)диборон
ВОС	трет-Бутоксикарбонил
Bg	Уширенный

BSA	Бычий сывороточный альбумин
d	Дублет
ДХМ	Дихлорметан
dd	Двойной дублет
ddd	Два двойных дублета
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин (Основание Хунига)
DMA	Диметилацетамид
ДМЭ	1,2-Диметоксиэтан
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
dt	Дублет-триплет
DTT	Дитиотреитол (Реактив Клеланда)
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
Экв.	Эквиваленты
ES/MS	Масс-спектрометрия с электрораспылением
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол (Этиловый спирт)
FBS	Фетальная бычья сыворотка
г	граммы
NATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
NEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота
HCl	Хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Часы
HTRF®	Однородная флуоресценция с временным разрешением, зарегистрированная торговая марка Cisbio Bioassays, parc marcel boiteux 30200 codolet, Франция
Гц	Герц

IBD	Воспалительное заболевание кишечника
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
i-pr	Изопропил
J	Постоянная взаимодействия (МГц)
K ₃ PO ₄	Трикалия фосфат
KOtBu	Трет-бутоксид калия
KOAc	Ацетат калия
LCMS	Жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
Li HMDS	Лития бис(триметилсилил)амид
LiOH	Гидроксид лития
LiI	Иодид лития
LPS	Липополисахарид
M	Моль
m	мультиплет
M+	Максимум масс-спектра
M+H+	Максимум масс-спектра + водород
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол (Метиловый спирт)
MeLi	Метиллитий
MeMgX	Метилмагния галид halide (Реактив Гриньяра), где X представляет собой фтор, хлор, бром или йод
Me ₆ Sn ₂	Гексаметилдистаннан (гексаметилдиолово)
мг	Миллиграмм
MgSO ₄	Сульфат магния
МГц	Мегагерц
мин	Минута
мл/мл	Миллилитр
mM	Millimolar
ммоль	Миллимоль
MS	Масс-спектрометрия
MsCl	Метилсульфонилхлорид
NBS	N-бромосукцинимид
n-	Нормальный
nBu/Bu	n-бутил (нормальный бутил)

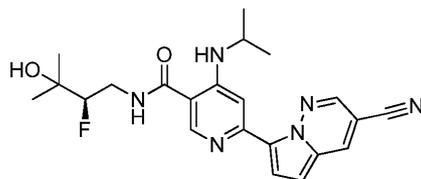
045296

n-BuLi	н-бутиллитий
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaN ₃	Азид натрия
Na ₃ PO ₄	Тринатрий фосфат
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
нл	нанолитр
нм	нанометр
NMP	1-метилпирролидин-2-он
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
NP-40	Нонил феноксиполиэтоксиэтанол
Pd-PEPPSI™ –IPent	[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлоропиридил)палладий(II) дихлорид
Pen-Strep	Пенициллин-Стрептомицин (5000 единиц пенициллина G натриевой соли и 5000 мкг стрептомицина сульфата в 0,85% солевом растворе)
Ph	Фенил
q	Квартет
q.s.	Количество, достаточное для достижения заявленной функции
ОФ	Обратная фаза
RPMI	Среда мемориального института Розуэлл-Парк
Rt	Комнатная температура
s	Синглет
нас.	Насыщенный
Selectfluor®	1-Хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октан бис (торговая марка Air Products and Chemicals)
SFC	Сверхкритическая жидкостная хроматография
SiliaMetS® Thiol	Поглотитель палладия на основе диоксида кремния, зарегистрированная торговая марка от Silicycle
T	Триплет
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТФУ	Трифторуксусная кислота
XPhos Pd G3	(2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат

1. Сравнительный пример А.

Сравнительный пример А показан как пример 193 в международной патентной заявке РСТ/US2016/038861, опубликованной как WO 2016/210036 A1.

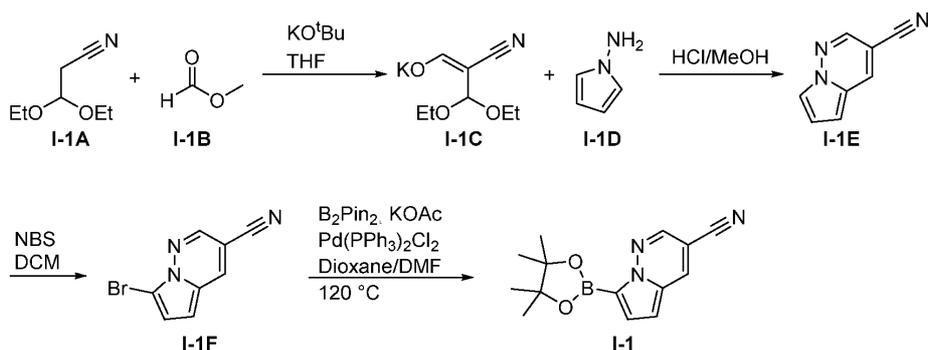
Структура сравнительного примера А представляет собой



Пример А

2. Синтез промежуточных соединений.

Получение промежуточного соединения I-1.



Калиевая соль 3,3-диэтокси-2-формилпропионитрила (I-1C).

К перемешиваемому раствору 3,3-диэтоксипропаннитрила (I-1A, 283,80 г, 1,98 моль) и метилформиата (I-1B, 148,80 г, 2,48 моль) в безводном ТГФ (1,1 л) при 10°C добавляли 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (2,2 л, 2,2 моль). Температуру поддерживали в диапазоне от 10 до 15°C во время добавления в течение 45 мин. После добавления полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли гексан (400 мл) и перемешивание продолжали в течение еще 20 мин. Суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали смесью 1/1 гексана/ТГФ и сушили в течение ночи при 60°C в вакуумной печи с получением I-1C.

¹H-ЯМР (CD₃OD) соответствовал необходимой структуре.

Пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (I-1E).

Перемешиваемую суспензию калиевой соли 3,3-диэтокси-2-формилпропионитрила (I-1C, 5,10 г, 24,36 ммоль) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли концентрированную HCl (7,11 мл, 85,26 ммоль) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура реакции не превышала 20°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К этой реакционной смеси добавляли раствор 1-аминопиррола (I-1D, 1,00 г, 12,18 ммоль) в метаноле (4,0 мл). После добавления реакцию смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 2 ч. После завершения нагревания реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали примерно до половины первоначального объема. К полученному остатку осторожно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до прекращения выделения пузырьков. Раствор экстрагировали двумя порциями этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан) с получением I-1E.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16-8,03 (m, 2H), 7,93 (ddd, J=2,6, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=4,5, 2,7 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=4,6, 1,4 Гц, 1H).

7-Бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (I-1F).

К раствору пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (I-1E, 840,0 мг, 5,9 ммоль) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид одной частью. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Раствор концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Полученный водный слой экстрагировали тремя частями EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) для получения I-1F.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,28 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J=4,8 Гц, 1H).

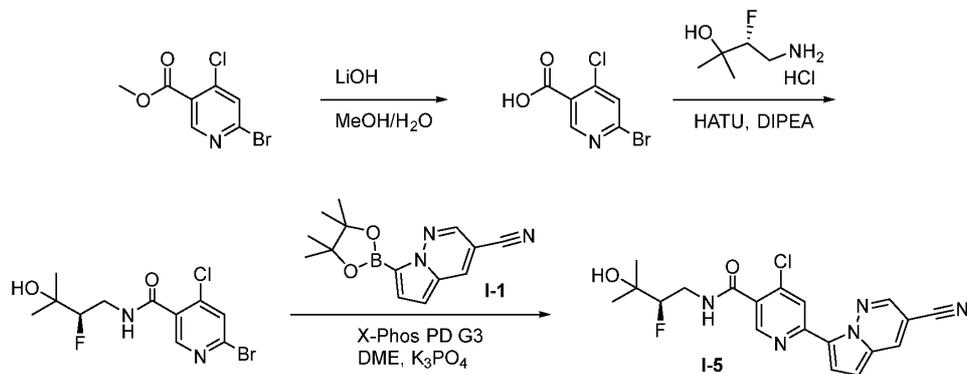
7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (I-1).

В пробирку для микроволновой печи загружали 7-бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (I-1F, 416,5 мг, 1,9 ммоль), бис(пинаколато)диборон (762,1 мг, 3,0 ммоль), ацетат калия (552,3 мг, 5,6 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (65,8 мг, 0,094 ммоль). Добавляли диоксан (8,0 мл) и ДМФА

(4,0 мл) и реакционную смесь дегазировали барботирующим аргоном в течение 2 мин. Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 60 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали второй частью EtOAc и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением I-1.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,31 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J=4,6 Гц, 1H), 1,41 (s, 12H).

Получение промежуточного соединения I-2.



6-Бром-4-хлорникотиновая кислота.

К раствору метил-6-бром-4-хлорникотината (15 г, 59,89 ммоль) в метаноле (240 мл) добавляли гидроксид лития (2,93 г, 119,77 ммоль) в воде (68 мл). Раствор нагревали до 43°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 M, 120 мл) и летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученную суспензию фильтровали и промывали посредством H₂O с получением 6-бром-4-хлорникотиновой кислоты.

ES/MS: 238,0 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

(R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

К раствору 6-бром-4-хлорникотиновой кислоты (3 г, 12,69 ммоль) в ДМФА (42 мл) добавляли HATU (6,27 г, 16,49 ммоль), (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутан-2-ола гидрохлорид (2,4 г, 15,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5,62 мл, 32,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали насыщенным водным хлоридом лития (3 раза), затем сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением (R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида.

ES/MS: 341,1 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,28 (ddd, J=49,3, 9,4, 2,0 Гц, 1H), 3,84-3,63 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 1H), 1,13 (d, J=7,0 Гц, 6H).

(R)-4-хлор-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (I-5).

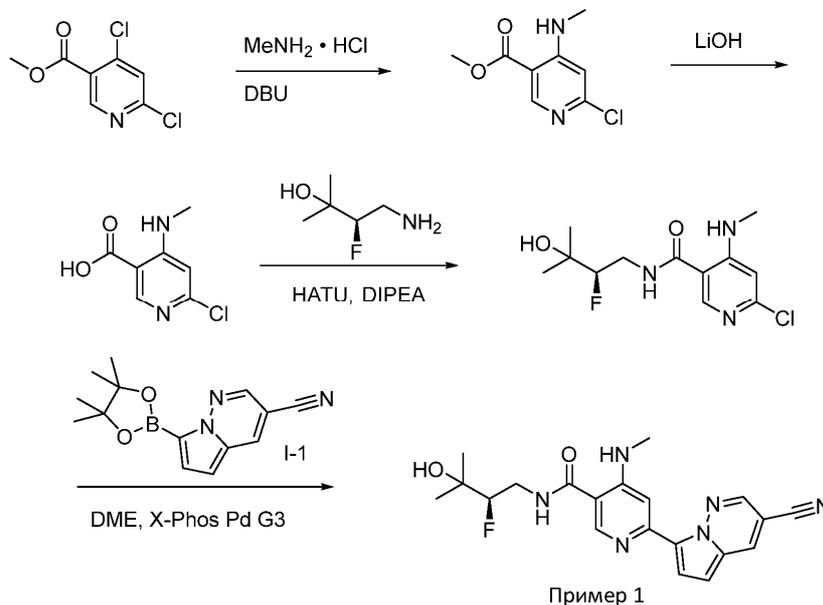
К раствору (R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (0,2 г, 0,59 ммоль) в ДМЭ (3,9 мл) добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0,24 г, 0,9 ммоль), XPhos Pd G3 (0,05 г, 0,06 ммоль) и водный трехосновный фосфат калия (2 M, 0,59 мл, 1,18 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном и нагревали до 120°C в течение 12 мин в микроволновом реакторе. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением (R)-4-хлор-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида.

ES/MS: 402,2 (M+H⁺).

3. Методики примеров и примеры соединений.

Методика 1: пример 1.

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамид.



Метил 6-хлор-4-(метиламино)никотинат.

К раствору метил 4,6-дихлорникотината (0,5 г, 2,43 ммоль) и гидрохлорида метиламина (0,82 г, 12,16 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (0,3 мл) добавляли 1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (1,8 мл, 12,04 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали досуха под вакуумом и разбавляли этилацетатом. Полученный раствор промывали водой и водным раствором хлорида натрия. Полученный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный материал очищали хроматографией на SiO₂ с нормальной фазой (элюент: этилацетат/гексаны) с получением желаемого продукта.

ES/MS: 201,180 (M+H⁺).

6-Хлор-4-(метиламино)никотиновая кислота.

К раствору метил-6-хлор-4-(метиламино)никотината (0,38 г, 1,92 ммоль) в MeOH (10 мл), ТГФ (5 мл) и воды (5 мл) добавляли гидроксид лития (0,12 г, 5,01 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, нейтрализовали посредством HCl (1 н., 5 мл) и концентрировали для сушки под вакуумом. Полученный неочищенный материал применяли на следующей стадии.

ES/MS: 187,070 (M+H⁺).

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамид.

К раствору 6-хлор-4-(метиламино)никотиновой кислоты (0,36 г, 1,92 ммоль) и (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутан-2-ола (0,31 г, 2,56 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (0,97 г, 2,55 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,5 мл, 8,61 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли этилацетатом. Раствор промывали 5%-ным водным раствором хлорида лития (3×), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный материал очищали хроматографией на SiO₂ с нормальной фазой (элюент: этилацетат/гексаны) с получением желаемого продукта.

ES/MS: 290,472 (M+H⁺).

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамид.

К раствору (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамида (30 мг, 0,10 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (39 мг, 0,15 ммоль) и Xphos Pd G3 (9 мг, 0,011 ммоль) в ДМЭ (1 мл) добавляли водный раствор фосфата калия (2 М, 0,10 мл, 0,20 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 2 мин и нагревали в условиях микроволновой печи в течение 20 мин при 120°C. Реакционную смесь фильтровали и полученные твердые вещества промывали посредством ДМФА. Затем фильтраты концентрировали под вакуумом и неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN×0,1% ТФУ) с получением продукта в виде трифторацетатной соли.

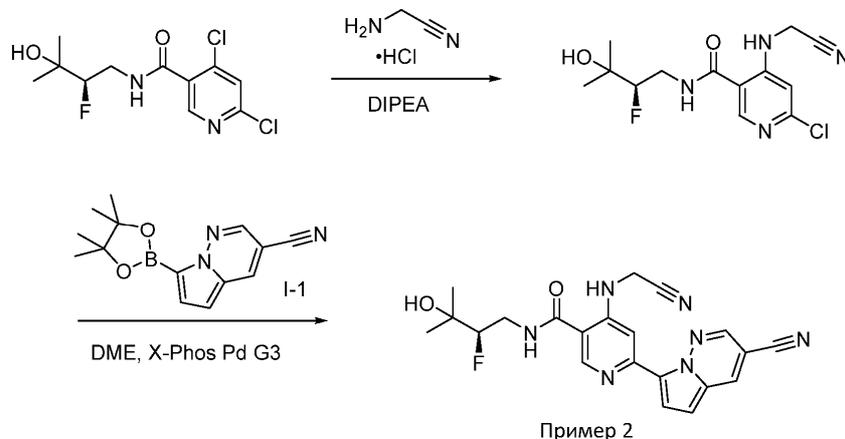
ES/MS: 397,283 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,75 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,42 (ddd, J=49,0, 9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,93 (ddd, J=36,4, 14,5,

2,2 Гц, 1H), 3,48 (ddd, J=16,2, 14,5, 9,4 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J=1,7 Гц, 6H).

Методика 2: пример 2.

(R)-4-((цианометил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.



(R)-6-хлор-4-((цианометил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

К суспензии (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (100 мг, 0,34 ммоль) и гидрохлорида аминокетонитрила (47,03 мг, 0,51 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,12 ммоль). Полученный раствор затем нагревали в условиях микроволновой печи в течение 30 мин при 150°C. Дополнительно добавляли гидрохлорид аминокетонитрила (47,03 мг, 0,51 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали в термических условиях в течение 16 ч при 130°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетатом. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали посредством EtOAc. Полученные фильтраты объединяли и промывали водным раствором хлорида аммиака. Полученный органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Полученный материал очищали хроматографией на SiO₂ с нормальной фазой (элюент: этилацетат/гексаны) с получением желаемого продукта.

ES/MS: 315,159 (M+H⁺).

(R)-4-((цианометил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

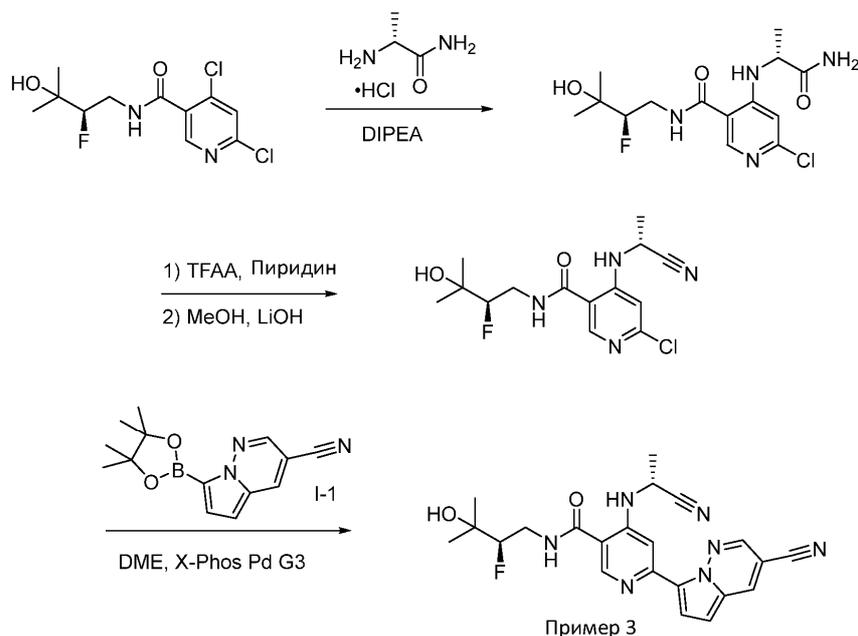
К раствору (R)-6-хлор-4-((цианометил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (53 мг, 0,17 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (68 мг, 0,25 ммоль) и Xphos Pd G3 (16 мг, 0,019 ммоль) в ДМЭ (2 мл) добавляли водный раствор фосфата калия (2 М, 0,17 мл, 0,34 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 2 мин и нагревали в условиях микроволновой печи в течение 20 мин при 120°C. Реакционную смесь фильтровали, и полученные твердые вещества промывали посредством ДМФА и MeOH. Затем фильтраты концентрировали под вакуумом, и неочищенный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN×0,1% ТФУ) с получением продукта в форме трифторацетатной соли. Материал дополнительно очищали хроматографией с нормальной фазой на SiO₂ (элюент: метанол/дихлорметан) и лиофилизировали из ацетонитрила и воды (0,1% трифторуксусной кислоты) с получением желаемого продукта.

ES/MS: 422,250 (M+H⁺).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,79 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,0 Гц, 2H), 8,10 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J=49,1, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,98 (ddd, J=36,6, 14,5, 2,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J=1,7 Гц, 6H).

Методика 3: пример 3.

4-(((R)-1-цианоэтил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.



4-(((R)-1-амино-1-оксопропан-2-ил)амино)-6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

К суспензии (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (200 мг, 0,68 ммоль) и (R)-2-аминопропанамида гидрохлорида (172 мг, 1,38 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл, 3,37 ммоль). Полученный раствор нагревали в условиях микроволновой печи в течение 60 мин при 150°C. Полученный материал очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN× 0,1% ТФУ) с получением продукта в форме трифторацетатной соли.

ES/MS: 347,521 (M+H⁺).

Таблица 1

Соединения			
Соединение	ES/MS m/z	Методика	Название
1	397,3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамид
2	422,3	2	(R)-4-((цианометил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
3	436,4	3	4-(((R)-1-цианоэтил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
4	436,3	3	4-(((S)-1-цианоэтил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
5	450,4	3	4-(((R)-1-цианопропил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

6	450,3	3	4-(((S)-1-цианопропил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
7	436,5	2	(R)-4-((2-цианоэтил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
8	450,7	2	(R)-4-((3-цианопропил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
9	450,5	3	(R)-4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
10	448,5	2	(R)-4-((1-цианоциклопропил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

Таблица 2

Данные ЯМР для примеров соединений

Соединение	¹ H-ЯМР
1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,75 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Гц, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Гц, 6H)
2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Гц, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Гц, 6H).
3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,15 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Гц, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Гц, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Гц, 6H)
4	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 5,15 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Гц, 1H), 3,60 – 3,43 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Гц, 6H).
5	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,77 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,08 (dd, J = 5,2, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,4 Гц, 1H), 5,05 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,3 Гц, 1H), 3,52 (td, J = 15,2, 9,3 Гц, 1H), 2,17 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,25 (td, J = 7,4, 1,4 Гц, 3H).

6	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,71 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,09 – 3,80 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 15,8, 14,3, 9,7 Гц, 1H), 2,14 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 1,29 (d, J = 1,8 Гц, 6H), 1,27 – 1,18 (m, 3H).
7	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 4,10 – 3,85 (m, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Гц, 1H), 2,97 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Гц, 6H).
8	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Гц, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Гц, 1H), 3,74 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,51 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Гц, 1H), 2,67 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,13 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Гц, 6H).
9	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,78 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Гц, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Гц, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4 Гц, 1H), 1,98 (s, 6H), 1,31 (d, J = 1,7 Гц, 6H).
10	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,77 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Гц, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Гц, 1H), 3,49 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Гц, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Гц, 6H).

Биологические анализы.

Биологические анализы проводили для измерения активности против TNF α и IRAK4. Как показано в табл. 3, тестируемые соединения представляют собой ингибиторы IRAK4.

Процедура анализа на основе клеток моноцитов TNF α IRAK4.

Криоконсервированные человеческие моноциты (Stem Cell Technologies) размораживали, разбавляли в среде RPMI с GlutaMAX™ (Gibco® 200 mM L-аланил-L-глутамин) (10 mM HEPES, 1X Pen-Strep, 55 мкМ β -меркаптоэтанол, 1 mM пируват натрия), содержащей 10% FBS до $0,125 \times 10^6$ клеток/мл и восстанавливали при 37°C в течение 2 ч. Затем клеточную суспензию высевали при плотности 5000 клеток/лунку на 384-луночные черные планшеты с прозрачным дном Greiner. В планшеты предварительно помещали тестируемые соединения и последовательно разбавляли в ДМСО, при этом 40 нл/лунку доставляли с применением акустического жидкостного дозатора Echo 550 (Labcyte®) до конечной концентрации ДМСО 0,1%. Посеянные клетки обрабатывали соединением в течение 1 ч при 37°C. Затем клетки стимулировали посредством 50 мкг/мл LPS (Sigma) за исключением внешних рядов планшета, используемых для лунок с нестимулированными клетками. Клетки инкубировали в течение еще 4 ч при 37°C. Затем клетки центрифугировали из среды, отбирали 5 мкл образца и анализировали на общее содержание TNF α с применением системы обнаружения TNF α человека TR-FRET (CisBio). В этой системе используются два меченых антитела (криптан и XL665), которые связываются с двумя разными эпитопами молекулы TNF α и производят сигнал FRET, пропорциональный концентрации TNF α в образце. Детектирующие антитела смешивают в соотношении 50:50, и в каждую лунку вносят по 5 мкл. Планшеты закрывали прозрачными крышками и инкубировали при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро планшеты считывали с применением считывающего устройства Envision 2103 Multilabeled reader (PerkinElmer) с возбуждением/испусканием/испусканием FRET при 340/615/665 нм соответственно. Интенсивности флуоресценции при длинах волн излучения 615 и 665 нм выражали в виде отношения (665/615 нм). Процент контроля рассчитывали следующим образом:

$$\% \text{ Контроля} = 100 \times \frac{(\text{Соотношение}_{\text{образец}} - \text{Соотношение}_{0\% \text{ стимуляция}})}{(\text{Соотношение}_{100\% \text{ стимуляция}} - \text{Соотношение}_{0\% \text{ стимуляция}})}$$

где нестимулированные клетки (0% стимуляция) представляли собой отрицательный контроль, а стимулированные клетки (100% стимуляция) применяли в качестве положительного контроля.

Процедура биохимического анализа IRAK4.

Активность фермента IRAK4 (Carna Biosciences, Chuo-ku, Кобе, Япония) измеряли путем обнаружения образования фосфорилированного пептидного субстрата с применением антитела против фосфорилированного пептидного субстрата. Это иммуноферментный анализ флуоресцентного резонансного переноса энергии с временным разрешением (TR-FRET), основанный на анализе STK1 KinEASE (Cisbio, Bedford, Массачусетс). Анализ был разработан как простой двухстадийный анализ с конечной точкой (5 мкл ферментативной реакционной смеси, затем 5 мкл раствора для остановки и обнаружения), выполняемый в планшетах ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, Массачусетс). Стауроспорин, неселективный ингибитор киназы, применяли в качестве положительного контроля. Соединения, разведенные в ДМСО, помещали в 384-луночные планшеты с применением системы обработки жидкостей Labcyte® Echo 550 перед добавлением фермента IRAK4 и пептидного субстрата. Реакционные растворы доставляли с применением Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Раствор фермента и пептида инкубировали с соединением в течение 15 мин при комнатной температуре, прежде чем реакцию инициировали добавлением АТФ. 5 мкл стандартной реакционной смеси содержали 500 мкМ АТФ, 2 мкМ пептида (пептид STK1), 0,75 нМ IRAK4 в реакционном буфере (50 мМ HEPES, pH 7,0, 0,02% NaN₃, 0,01% BSA, 0,1 мМ ортованадата, 5 мМ MgCl₂, 0,025 % NP-40, 1 мМ DTT). После 120 мин инкубирования при комнатной температуре добавляли 5 мкл раствора для остановки и детектирования (1:100 раствор антитела меченного криптаном антифосфорилированного пептида и 125 нМ индикатора в 50 мМ буфере для обнаружения HEPES pH 7,0, содержащем достаточное количество ЭДТА). Затем планшет инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре и считывали с помощью считывающего устройства Envision 2103 Multilabeled (PerkinElmer) с возбуждением/испусканием/испусканием FRET при 340/615/665 нм соответственно. Интенсивности флуоресценции при длинах волн излучения 615 и 665 нм выражали в виде отношения (665/615 нм). Процент ингибирования рассчитывали следующим образом:

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 \times \frac{(\text{Соотношение}_{\text{образец}} - \text{Соотношение}_{0\% \text{ ингибирования}})}{(\text{Соотношение}_{100\% \text{ ингибирования}} - \text{Соотношение}_{0\% \text{ ингибирования}})}$$

Значение ингибирования 0% соответствует контрольным лункам, в которых отсутствует ингибитор. Значение 100% ингибирования получено из контрольных лунок, содержащих насыщающее количество известного ингибитора стауроспорина.

Стабильность в печени.

Метаболическая стабильность в криоконсервированных гепатоцитах: Полную среду HT готовили путем добавления 1 мл смеси антибиотиков Torpedo к 45 мл среды InVitroGRO™ HT. Среда КНВ с добавками состояла из буфера Кребса-Хенселейта с амикацином (84 мкг/мл), хлоридом кальция (1 мМ), гентамицином (84 мкг/мл), HEPES (20 мМ), гептановой кислотой (4,2 мкМ) и бикарбонатом натрия (28,5 мМ), и pH доводили до 7,4 при 37°C, используя 1 М NaOH или 1 М HCl. Криоконсервированные гепатоциты человека от десяти взрослых доноров объединяли (Celsis, Lot: HBZ).

Флаконы, содержащие криоконсервированные гепатоциты, удаляли из жидкого азота и немедленно погружали в водяную баню при 37°C. Флаконы осторожно встряхивали до оттаивания содержимого, а затем немедленно выливали в 48 мл предварительно нагретой среды Complete HT в 50 мл конической пробирке. Клетки, оставшиеся во флаконе, ресуспендировали в 1,0 мл предварительно нагретой среды Complete HT и добавляли в коническую пробирку. Пробирку закрывали, и затем несколько раз осторожно переворачивали для ресуспендирования гепатоцитов. Суспензию клеток центрифугировали при 50×g при комнатной температуре в течение 5 мин, и супернатант отбрасывали. Осадок клеток разрыхляли, осторожно вращая центрифужную пробирку, и добавляли среду КНВ с добавками для получения целевой плотности 2×10⁶ клеток/мл. Общее количество клеток и долю жизнеспособных клеток определяли путем исключения красителя трипанового синего с использованием гемоцитометра.

Для инкубации аликвоты суспензии гепатоцитов (250 мкл, содержащие 500000 клеток) добавляли к 250 мкл 2 мкМ тестируемого соединения или контроля метаболической стабильности в КНВ с добавками в лунки в двух повторах в 24-луночном планшете. Конечная концентрация при инкубации составляла 1×10⁶ клеток/мл и 1 мкМ тестируемого соединения. 7-гидроксикумарин и тестостерон, соединения, которые, как известно, эффективно метаболизируются гепатоцитами, применяли в качестве положительных контролей в параллельных инкубациях (конечная концентрация каждого соединения 2 мкМ). Инкубацию проводили при осторожном встряхивании при 37°C во влажной атмосфере 95% воздуха/5% CO₂ (об./об.). Аликвоты (50 мкл) отбирали через 0, 1, 3 и 6 ч и добавляли к 100 мкл раствора для гашения IS/Q. После завершения добавляли 150 мкл воды, планшеты центрифугировали при 3000×g в течение 10 мин и аликвоты супернатанта анализировали на масс-спектрометре Micromass Quattro Premier, подключенном к системе ВЭЖХ Agilent серии 1200 с автосамплером Leap Technologies HTC PAL, как описано ниже.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия.

Количественное определение тестируемого соединения и контроль метаболической стабильности осуществляли с помощью отношения площадей пиков анализируемого вещества/внутреннего стандарта (PAR), измеренных на тандемном трехкврупольном масс-спектрометре Micromass Quattro Premier XL, подключенном к системе ВЭЖХ Agilent серии 1200 с автосэмплером Leap Technologies HTC PAL. Используемая колонка представляла собой Phenomenex® MercuryMS™, Synergi Max-RP (размер пор 100 Å, размер частиц 2,5 мкм, 20×2,0 мм). Подвижная фаза А состояла из 0,2% об./об. муравьиной кислоты в 99% воды/1% ацетонитрила (об./об.). Подвижная фаза В состояла из 0,2% об./об. муравьиной кислоты в 5% воды/95% ацетонитрила (об./об.). Элюирование достигали следующей серией линейных градиентов: начальные условия 0% В, выдержка в течение 30 с, затем увеличение до 100% В в течение 90 с, а затем возврат к начальным условиям в течение 1 с. Системе позволяли повторно уравновеситься в течение минимум 60 с между инъекциями. Объем ввода пробы составлял 10 мкл.

Связывание с белками плазмы LTP.

Готовили маточный раствор тестируемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) с конечной концентрацией 10 мМ, и применяли во всех экспериментах.

Коммерчески доступные химические вещества были получены от Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури) и VWR (Вест Честер, Пенсильвания). Среда для культивирования клеток (ССМ) представляла собой среду Игла, модифицированную Гибко Дульбекко (DMEM) с 10% об./об. фетальной бычьей сыворотки.

Анализ посредством равновесного диализа.

Объединенную плазму (по меньшей мере от 3 особей мужского и 3 особей женского пола) получали от человека, собак породы бигль, крыс Спраг-Дули, яванских макак и макак-резус. В качестве антикоагулянта применяли ЭДТА натрия.

Конкурентный равновесный диализ проводили при 37°C с применением плазмы человека по сравнению с ССМ, содержащим 10% FBS, при этом с обеих сторон матрицы добавляли образец в конечных концентрациях 2 мкМ. Перед исследованием диализную мембрану замачивали приблизительно на один час в 0,133 М фосфатном буфере, pH 7,4. Добавляемую плазму (1 мл) и ССМ (1 мл) помещали на противоположные стороны собранных диализных ячеек. Для оценки восстановления после 24-часового периода уравнивания в водяной бане при 37°C образцы плазмы сливали в предварительно взвешенные полипропиленовые пробирки, содержащие 1 мл ССМ (без соединения), и образцы ССМ сливали в предварительно взвешенные пробирки, содержащие 1 мл соответствующей холостой плазмы. Массу плазмы и ССМ после диализа измеряли и записывали для расчетов.

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия.

Количественное определение тестируемого соединения осуществляли с помощью отношения площадей пиков анализируемого вещества/внутреннего стандарта (PAR), измеренного на масс-спектрометре Q-Exactive, подключенном к системе ВЭЖХ Agilent серии 1260 с автосэмплером Leap Technologies HTS PAL. Подвижная фаза А состояла из 0,2% об./об. муравьиной кислоты в 99% воды/1% ацетонитрила (об./об.). Подвижная фаза В состояла из 0,2% об./об. муравьиной кислоты в 5% воды/95% ацетонитрила (об./об.). Объем ввода пробы составлял 10 мкл.

Определения pK_a.

Подготовка образца.

Готовили маточный раствор тестируемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) с конечной концентрацией 10 мМ и применяли во всех экспериментах. Исходные материалы в ДМСО размораживали, центрифугировали и обрабатывали ультразвуком на водяной бане при 40°C для облегчения растворения.

pK_a анализ.

Маточные растворы 10 мМ в ДМСО разбавляли в 100 раз посредством 10 мМ HCl для получения конечной концентрации соединения 100 мкМ и 1% ДМСО. Затем соединения переносили в 24 последовательные лунки 96-луночного ПЦР-планшета для анализа водным методом. Для соединений, которые не обеспечивали получение данных высокого качества при применении водного метода, исходные растворы 10 мМ в ДМСО разбавляли в 100 раз посредством 2 мМ HCl и метанола, таким образом, конечная концентрация метанола составляла 60%, концентрация соединения составляла 100 мкМ, а концентрация ДМСО составляла 1%. Соединения переносили в 24 последовательные лунки 96-луночного планшета для анализа с применением метода соразтворителя.

Анализ.

Все данные были получены с использованием анализатора pK_a PRO (AATI, Ames, IA). Для водного метода электрофоретическое разделение осуществляли параллельно при 24 различных значениях pH, обеспечивая прямое измерение общего заряда соединения в зависимости от pH. Соединения обнаруживали посредством УФ-излучения при 228 нм. Средний интервал pH между буферными точками составлял 0,4 единицы pH, что соответствует типичному диапазону pH 1,7-11,2.

Метод соразтворителя подходит для анализа соединений, обладающих низкой растворимостью в воде (обычно расчетная внутренняя растворимость <10 мкг/мл). Средний интервал pH между буферными

точками составлял 0,4 единицы рН в диапазоне рН 1,7-11,2. Для каждого соединения выполняли четыре последовательных цикла СЕ, начиная с 60% буферов сорастворителей с понижением до 30% буферов сорастворителей.

Норфлоксацин применяли в качестве ежедневного стандарта эффективности.

Подсчет результатов.

Общее количество значений рK_a прогнозировали путем соотношения подвижности и молекулярной массы соединения с применением программного обеспечения рK_a Estimator® (AATI, Ames, IA).

Автоматический анализ hERG посредством Charles River - Cleveland (панель ChanTest).

Анализ FASTPatch® (Charles River) применяли для изучения *in vitro* эффектов различных соединений на клонированный калиевый канал hERG, кодируемый геном KCNH2 и стабильно экспрессируемый в клетках HEK293T. Составы носителя, тестируемого и контрольного составов получали разбавлением исходных растворов в ДМСО в HB-PS (забуференный HEPES физиологический солевой раствор) и доставляли в клетки с помощью роботизированной системы пипетирования QPatch до конечной концентрации ДМСО 0,3%. Конечные концентрации тестируемого соединения 0,3, 1, 3, 10 и 30 мкМ применяли к клеткам (n≥3, где n=количество клеток/концентрация) в порядке возрастания по меньшей мере с трехминутными интервалами, разделенными заменой раствора. Положительный контроль, 50 нМ циспарид, вносили таким же образом. Токи клеточной мембраны регистрировали при комнатной температуре с помощью до 48 параллельных амплификаторов пэтч-клемп в системе QPatch HT® или QPatch HTX® и применяли только клетки с подтвержденными данными целостности клетки (сопротивление уплотнения ≥200 МОм и ток утечки ≤25% тока канала). Возникновение и блокировку тока hERG измеряли с использованием модели стимулирующего напряжения, состоящей из предварительного импульса длительностью 500 мс до -40 мВ, 2-секундного активирующего импульса до +40 мВ, за которым следует 2-секундный тестовый импульс до -40 мВ. Последовательность импульсов повторялась непрерывно с 10-секундными интервалами при удерживающем потенциале -80 мВ. TurboSol-анализ растворимости тестируемого соединения выполняли для каждой тестируемой концентрации с применением считывающего устройства Nephelostar, измеряющего светорассеяние от лазерного источника 635 нм. На основании экспериментов по валидации рассеяние света, превышающее в четыре раза фоновый уровень, было сочтено признаком присутствия частиц в суспензии.

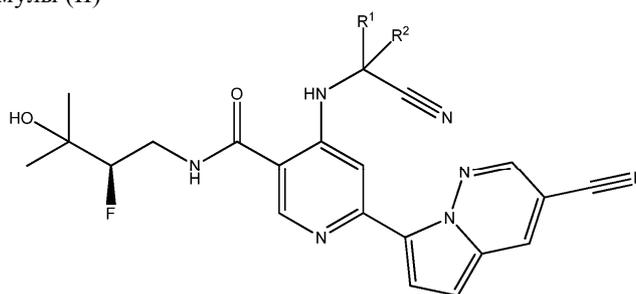
Результаты анализов *in vitro* представлены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

соединение	IC ₅₀ HTRF (нМ)	EC ₅₀ TNF (нМ)	Белок Adj. EC ₅₀ TNF (нМ)	Стабильность геп. человека (л/ч/кг)	рK _a	hERG IC ₅₀ (мкМ)
A	<1	23	504	0,20	6,1	3,9
1	2	50	383	0,05	6,6	1,7
2	<1	19	232	0,13	5,1	>10
3	<1	14	191	0,08	4,9	>30
4	2	115				
5	1	60				
6	5	267				
7		164				
8	<1	33		0,14	5,9	3,5
9	<1	49		0,26	4,8	
10	<1	35		0,22		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой

R^1 представляет собой H или метил,

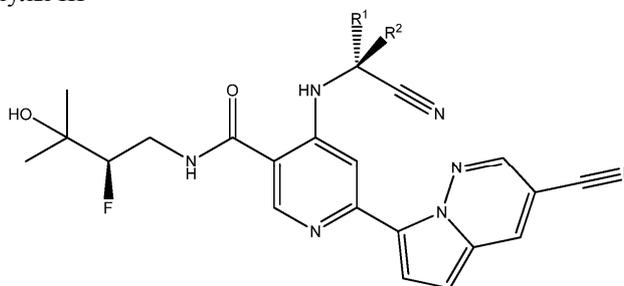
R^2 представляет собой H или метил, или

R^1 и R^2 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил.

4. Соединение формулы III



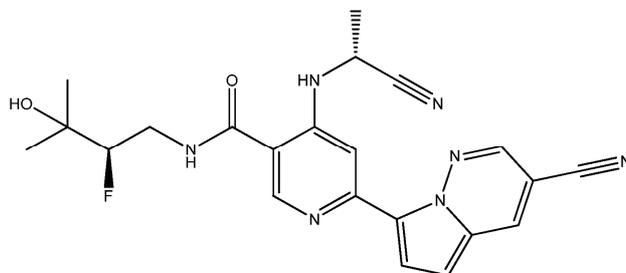
(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой H или метил, и

R^2 представляет собой H или метил.

5. Соединение



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

