



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129548** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/00
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

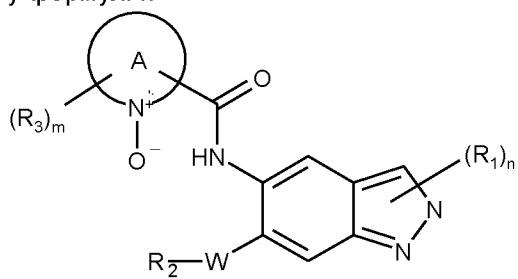
(21) Номер заявки:	а 2022 01310	(72) Винахідник(и):	Є Гочжун (CN), Дін Ченьлі (CN), Дін Явень (CN), Хе Цянь (CN), Ван Чаодун (CN)
(22) Дата подання заявки:	23.09.2020	(73) Володілець (володільці):	УХАНЬ КРЕАТЕРНА САЄНС ЕНД ТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД., Biolake C2-2, No. 666 High-Tech Road, East Lake High-Tech Development Zone, Wuhan, Hubei, 430075, People's Republic of China (CN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	29.05.2025	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	201910906833.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CN 111499612 A, 07.08.2020 WO 2020/135513 A1, 02.07.2020 WO 2017/207385 A1, 07.12.2017 WO 2017/108744 A1, 29.06.2017 WO 2017/148902 A1, 08.09.2017 WO 2017/207481 A1, 07.12.2017 WO 2016/083433 A1, 02.06.2016 WO 2021/259163 A1, 30.12.2021
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.09.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	06.07.2022, Бюл.№ 27		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	28.05.2025, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/CN2020/117093, 23.09.2020		

(54) ІНГІБІТОР ІРАК І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Розкриті сполука, представлена формулою I, її стереоізомер, рацемат, таутомер, ізотопно мічена сполука, проліки на її основі або її фармацевтично прийнятна сіль та фармацевтична

UA 129548 C2

композиція, що містить їх, спосіб їх одержання та їх медичне застосування. Структура показана у формулі I.



Формула I

Дана заявка заявляє пріоритет щодо заявки на патент Китаю № 201910906833.7, поданої до національного управління з інтелектуальної власності Китаю 24 вересня 2019 року та названої «IRAK INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF», яка включена у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується галузі фармацевтичної хімії, зокрема сполуки, придатної для лікування раку та запальних захворювань, пов'язаних із кіназою, асоційованою з рецептором інтерлейкіну-1 (IRAK), і більш конкретно до сполуки для регулювання функції IRAK-4.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Родина кіназ, асоційованих із рецептором інтерлейкіну-1 (IRAK), являють собою внутрішньоклітинні серин-треонінові протеїнкінази, що включають IRAK1, IRAK2, IRAK-M та IRAK4. Спільною характеристикою цих чотирьох членів є типовий N-кінцевий домен смерті, який опосередковує взаємодію між родиною адаптера MyD88 та центральним кіназним доменом, де IRAK1 та IRAK4 проявляють активність. IRAK4 є ключовим фактором на стадії після запального сигнального шляху, опосередкованого Toll-подібним рецептором (TLR)/рецептором інтерлейкіну-1 (IL-1R). Коли зв'язування ліганду з патоген-специфічною молекулою (наприклад, ліпополісахаридом, поліпептидом та вірусною ДНК) розпізнається позаклітинною частиною TLR, внутрішньоклітинна частина рекрутує MyD88 та інші фактори з утворенням комплексів та ініціює автофосфорилування IRAK1 і у такий спосіб активує після цього серин-треонінінову кіназу TAK1, що сприяє перебігу сигнальних шляхів NF-κB і MAPK, призводить до продукування прозапальних цитокінів, хемокінів та руйнівних ферментів і зрештою призводить до запальних відповідей, які опосередковують вроджений імунітет. IL-1R залучений в імунний захист організму та гемопоез і слугує як міст, що з'єднує вроджений імунітет та набутий імунітет. (Flannery, et. al, Biochem. Pharmacol., 2010, 80 (12):1981-1991).

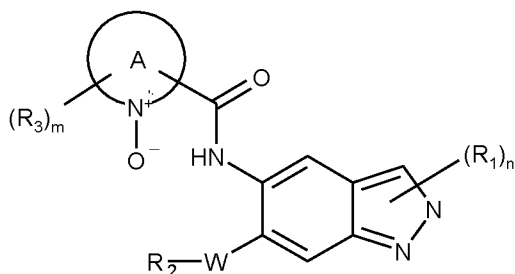
Ревматоїдний артрит (RA) являє собою хронічне, запальне, системне автоімунне захворювання, яке помітно характеризується негнійним запаленням у суглобах та тканинах суглобів. RA переважно проявляється синовітом суглобів, який згодом викликає пошкодження різних тканин (таких як хрящі суглобів, зв'язки та сухожилля) та багатьох органів. Дослідження показали, що різноманітні імунні клітини беруть участь у автоімунному запаленні та опосередковують його у пацієнтів з RA, у тому числі Т-/В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли тощо. При цьому велика кількість досліджень продемонструвала безпосередній зв'язок між цитокінами та RA, такими як інтерлейкіни (IL-1/IL-6) та TNF-α.

Дослідження показали, що інгібітори IRAK4 можуть ефективно блокувати продукування прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлини (TNF) в індукованих LPS або CpG лейкоцитах людини; у мишей з індукованим колагеном артритом інгібітори IRAK4 можуть значною мірою інгібувати вивільнення TNF і у такий спосіб контролювати прогресування захворювання; у мишей з MyD88-залежною запальною подагрою інгібітори IRAK4 здатні пропорційно до дози блокувати інфільтрацію лейкоцитів (Priscilla N, et. al., J. Exp. Med., 2015, 13 (212):2189-2201).

Отже, вважають, що надлишкова активація IRAK4-залежного сигнального шляху TLR/IL-1R тісно пов'язана з розвитком та прогресуванням ревматоїдного артриту. У різноманітних дослідженнях було підтверджено, що активація IRAK4 тісно пов'язана з початком та прогресуванням таких захворювань, як пухлини, подагра, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, метаболічний синдром, атеросклероз, інфаркт міокарду, сепсис, запальне захворювання кишечника, астма та алергія (Chaudhary D, et. al., J. Med. Chem. 2015, 58 (1):96-110).

СУТЬ ВІНАХОДУ

З метою вирішення проблем попереднього рівня техніки у даному винаході передбачена сполука формули I або її стереоізомер, рацемат, таутомер, ізотопно мічена сполука, проліки на її основі або її фармацевтично прийнятна сіль,



формула I,

де

кільце А являє собою 5-14-членний гетероарил або 5-12-членний гетероцикліл, що містить щонайменше один N;

кожний із R₁, R₂ та R₃ незалежно вибраний із водню, галогену, CN, OH та наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R: аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілу, аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілу, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, C₃-12циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, C₆-20арилу або 5-14 членного гетероарилу та -NR_aR_b;

W вибраний із O, S, NH та одинарного зв'язку;

кожний із R_a та R_b незалежно вибраний із H та аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілу;

кожний R незалежно вибраний із галогену, CN, OH, SH, NR_aR_b та наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R': аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілу, аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілу, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, C₃-12циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу та C₆-20арилу або 5-14-членного гетероарилу;

кожний R' незалежно вибраний із галогену, CN, OH, SH та NR_aR_b; i

n вибраний із 1, 2 та 3; i m вибраний із 1, 2, 3, 4, 5 та 6.

Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу, «аліфатичний (C₁-C₁₂)гідрокарбіл, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів» може бути вибраний із аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілокси, аліфатичного (C₁-C₁₂)гідрокарбілтію, аліфатичний-(C₁-C₆)гідрокарбілокси-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу, аліфатичний-(C₁-C₆)гідрокарбілтію-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу, аліфатичний-N-(C₁-C₃)гідрокарбіламіно-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу та аліфатичний-N,N-ди-(C₁-C₃)гідрокарбіламіно-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу;

«5-14-членний гетероарил або 5-12-членний гетероцикліл, що містить щонайменше один N» означає, що гетероарил або гетероцикліл містить щонайменше один атом азоту та може додатково містити інші один або більше гетероатомів, вибраних із N, O та S, наприклад, вони вибрані з піридину, піролу, піперидину та тетрагідропіролу;

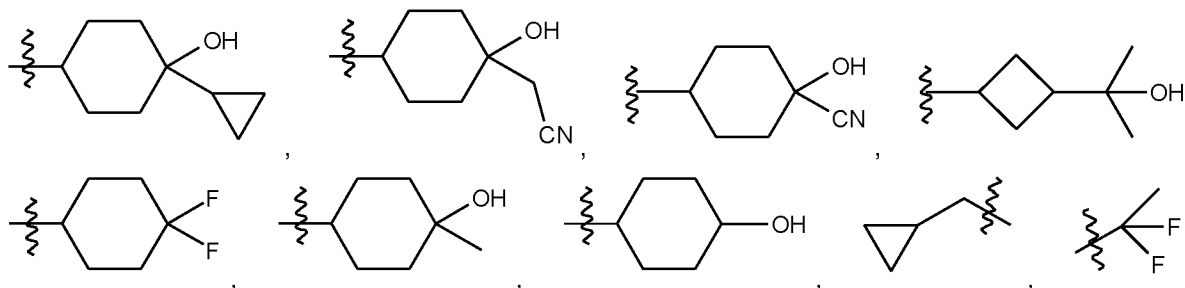
аліфатичний (C₁-C₁₂)гідрокарбіл може бути вибраний із (C₁-C₁₂)алкілу, (C₂-C₁₂)алкенілу та (C₂-C₁₂)алкінілу, і переважно аліфатичний (C₁-C₁₂)гідрокарбіл може бути вибраний із (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу та (C₂-C₆)алкінілу;

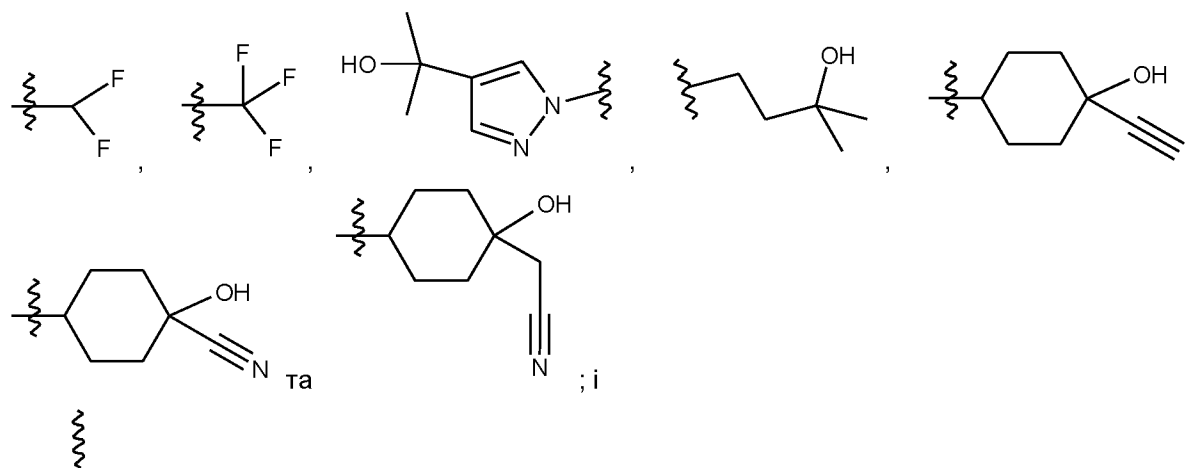
«галоген» вибраний із F, Cl, Br та I; i

«C₃-12циклоалкіл» може бути вибраний із циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу.

Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу,

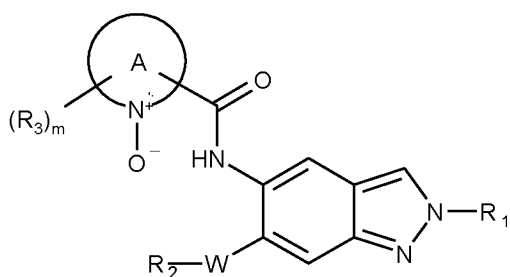
кожний із R₁, R₂ та R₃ може бути незалежно вибраний із наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R: метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, н-пентилу, ізопентилу, неопентилу, н-гексилу, етенілу, 1-пропенілу, 2-пропенілу, 1-метилетенілу, 1-бутенілу, 1-етилетенілу, 1-метил-2-пропенілу, 2-бутенілу, 3-бутенілу, 2-метил-1-пропенілу, 2-метил-2-пропенілу, 1-пентенілу, 1-гексенілу, етинілу, 1-пропінілу, 2-пропінілу, 1-бутинілу, 1-метил-2-пропінілу, 3-бутинілу, 1-пентинілу, 1-гексинілу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, метокси, етоксилу, пропокси, бутокси, пентилокси, метоксиметилу, етоксилметилу, пропоксиметилу, метоксиетилу, етоксилетилу, пропоксиетилу, метоксипропілу, етоксилпропілу, пропоксипропілу, N-метиламінометилу, N-метиламіноетилу, N-етиламіноетилу, N,N-диметиламінометилу, N,N-диметиламіноетилу, N,N-діетиламіноетилу, аміно, N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, тетрагідропіролілу, піперидинілу, піридилу, піразинілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу,



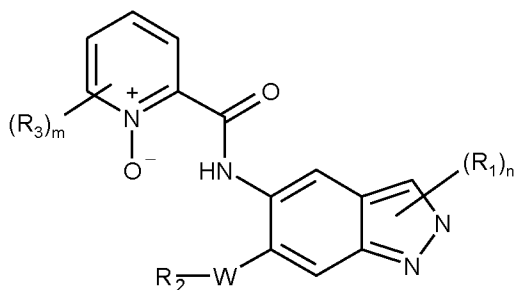


« » позначає точку приєднання групи.

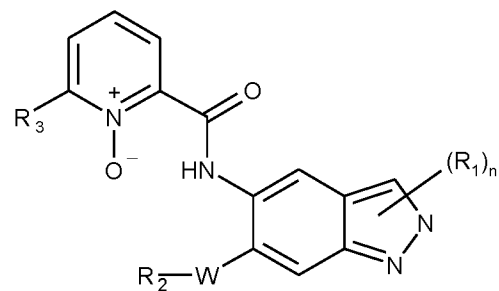
Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу, у випадку сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі сполука формули I може бути вибрана із наступних структур формули Ia, формули Ib, формули Ic, формули Id та формули Ie:



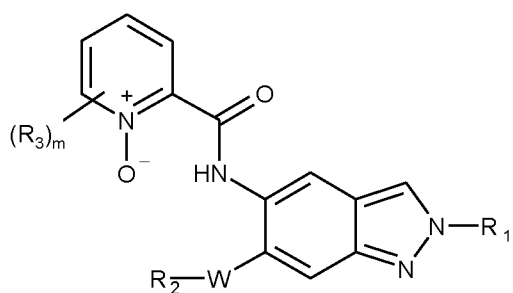
формула Ia,



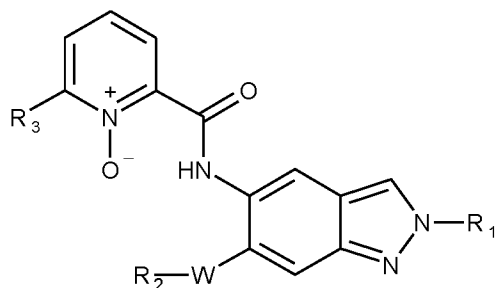
формула Ib,



формула Ic,



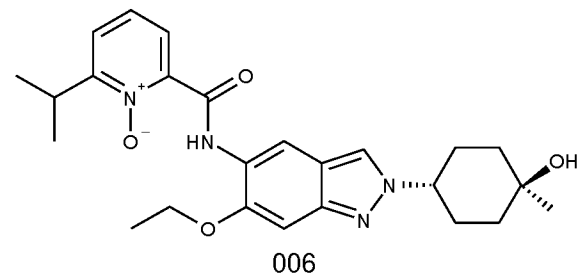
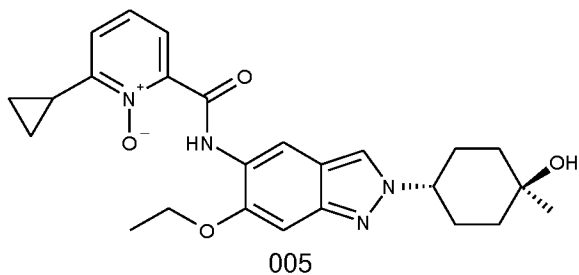
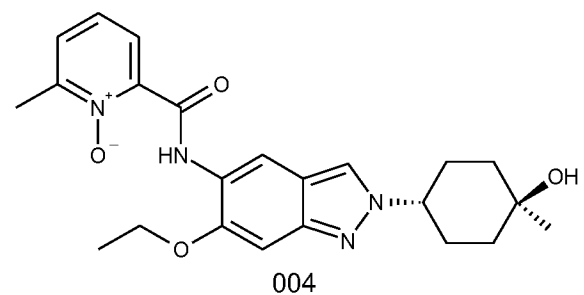
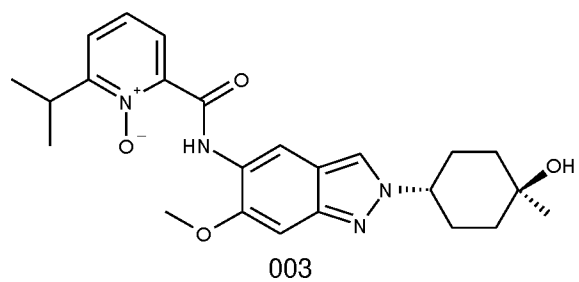
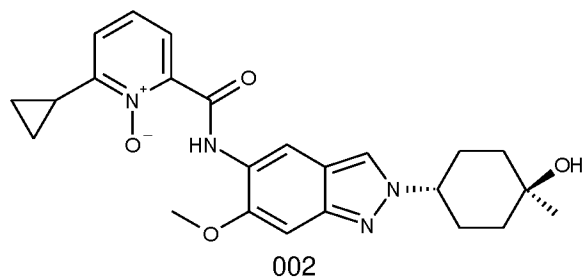
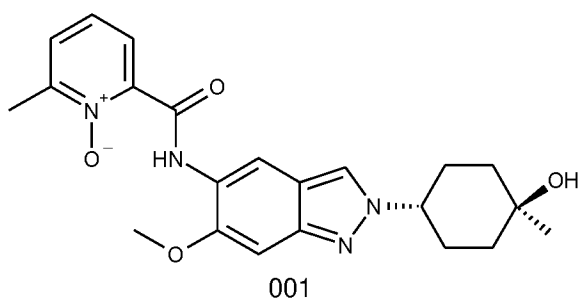
формула Id,

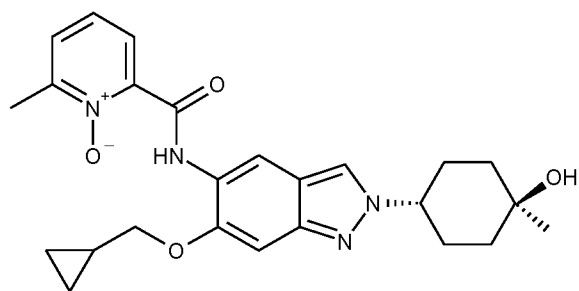


формула le,

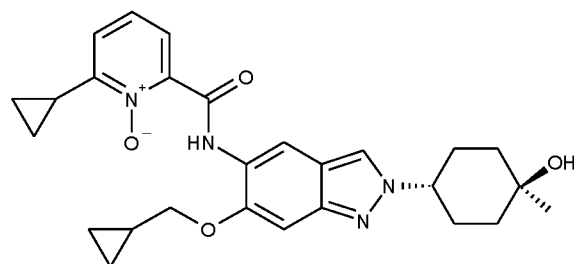
5 при цьому у формулі Ia, формулі Ib, формулі Ic, формулі Id та формулі le R_1 , R_2 , R_3 , m , n та W визначені у формулі I.

Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу, у випадку сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі сполука формули I може бути вибрана із наступних структур:

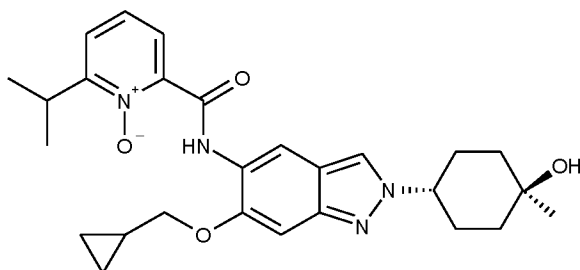




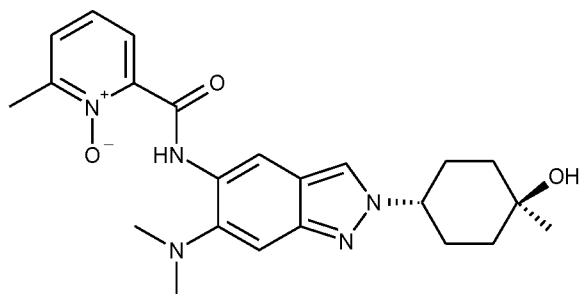
007



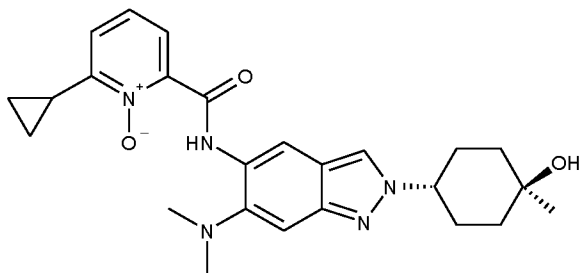
008



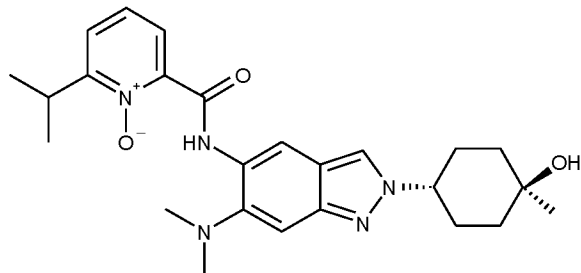
009



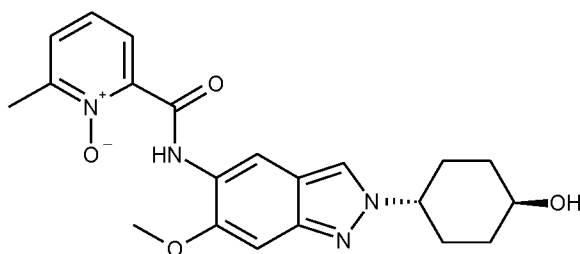
010



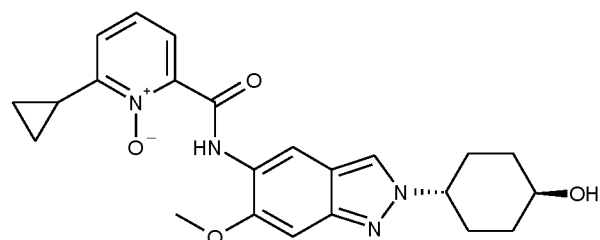
011



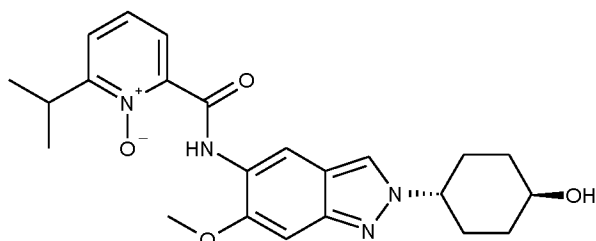
012



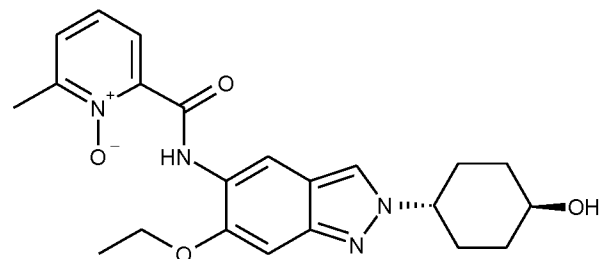
013



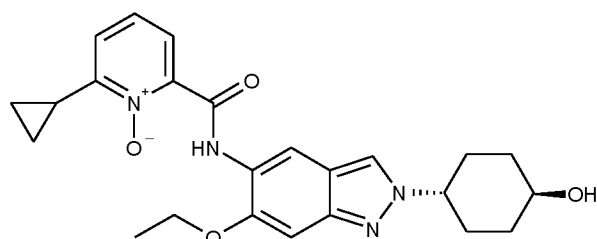
014



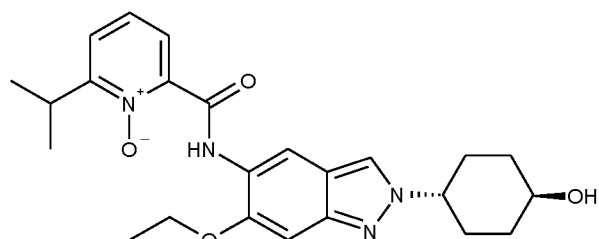
015



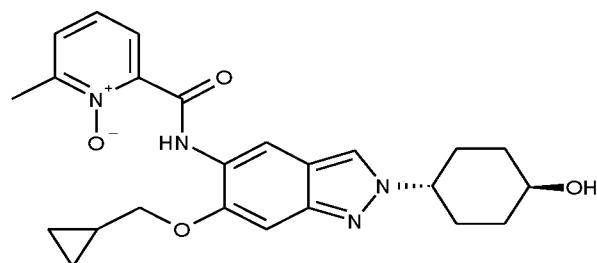
016



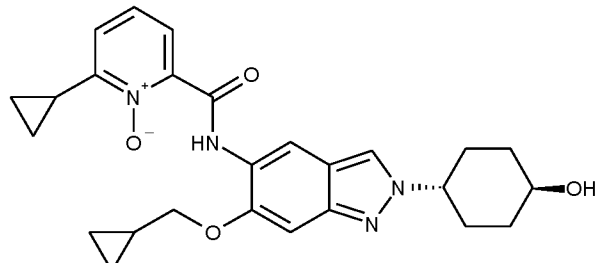
017



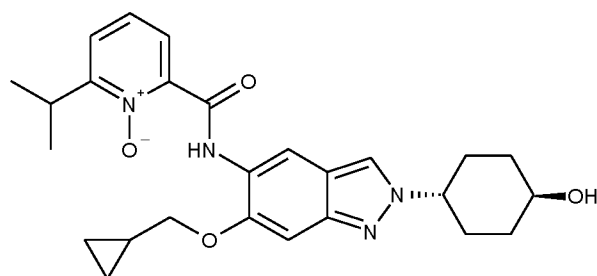
018



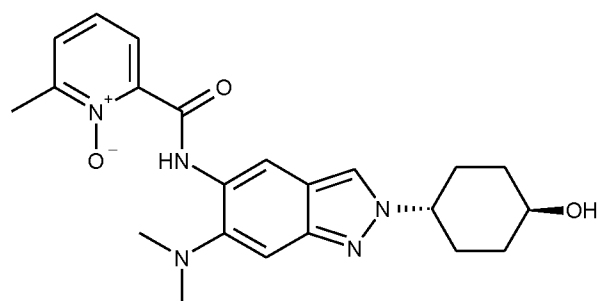
019



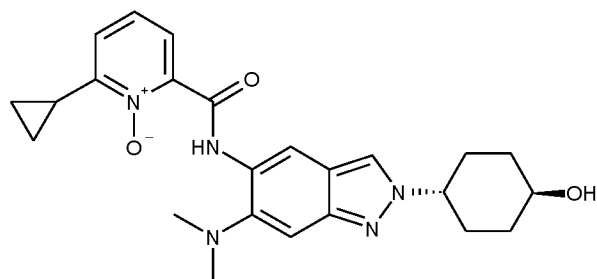
020



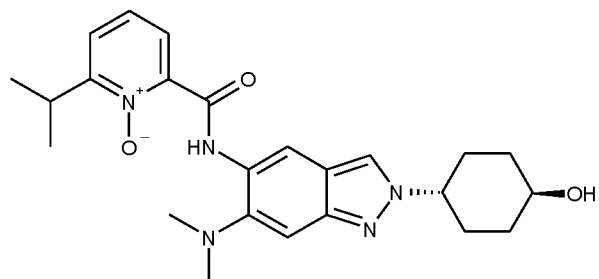
021



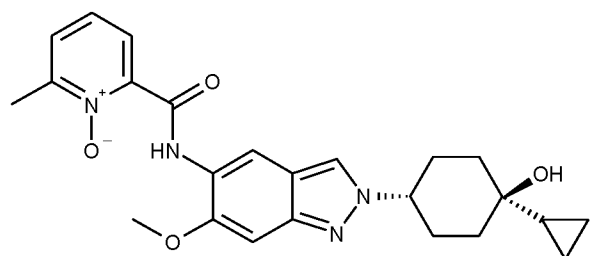
022



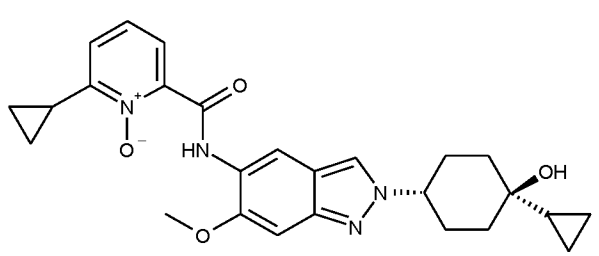
023



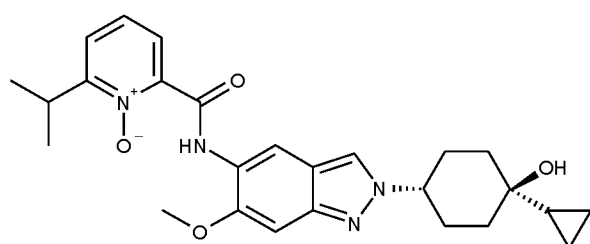
024



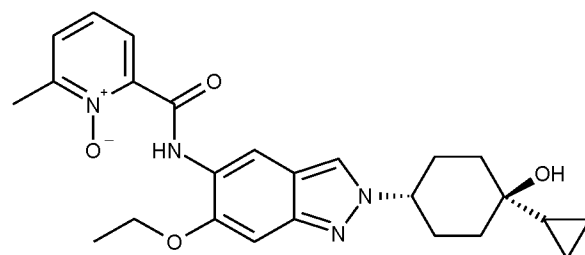
025



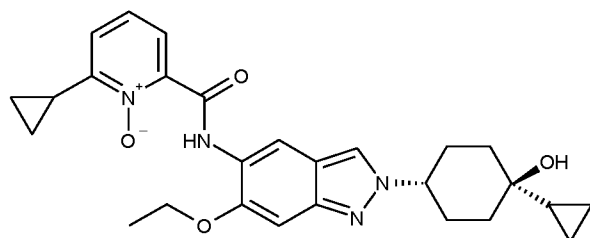
026



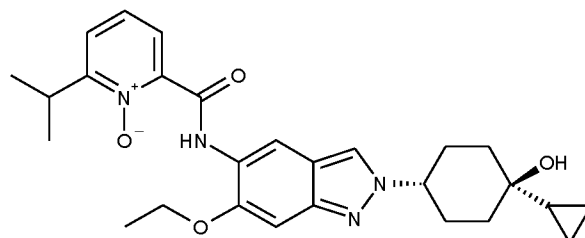
027



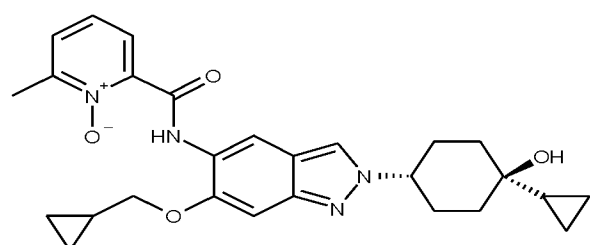
028



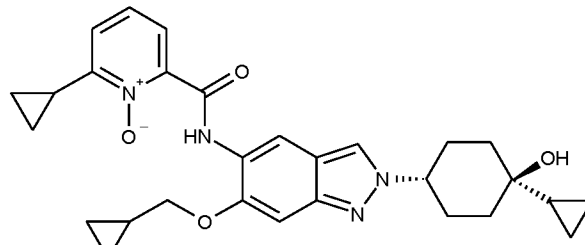
029



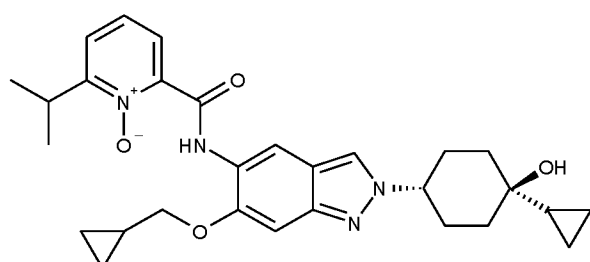
030



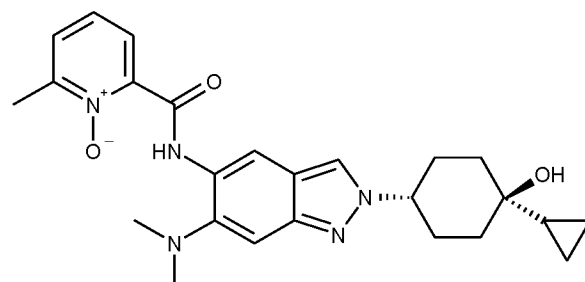
031



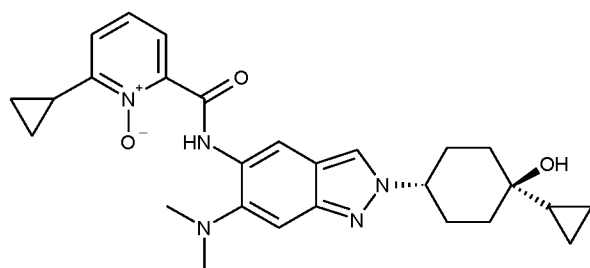
032



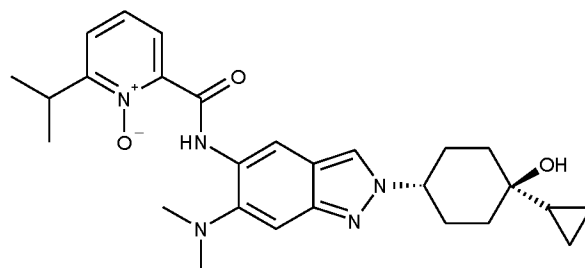
033



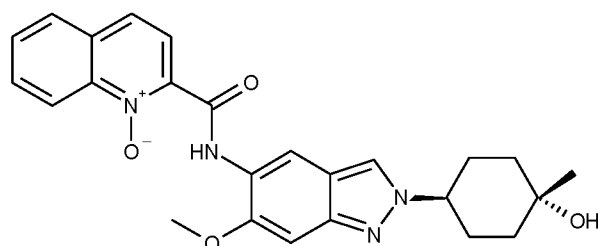
034



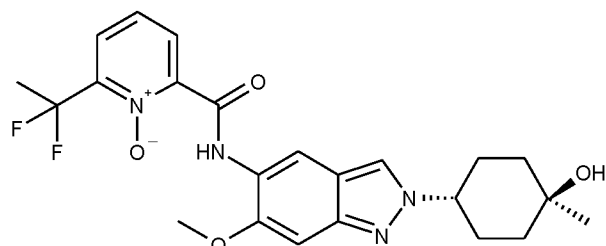
035



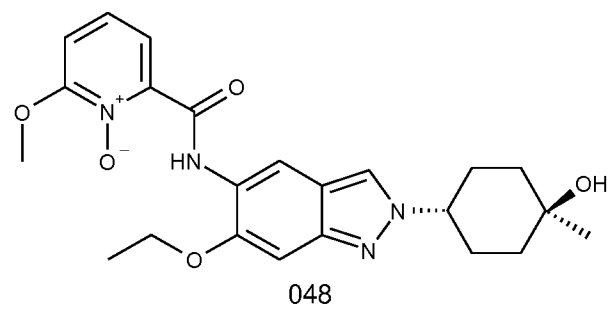
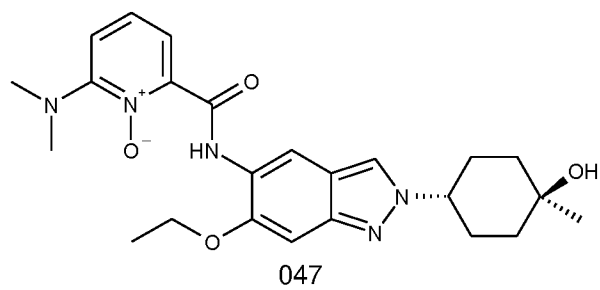
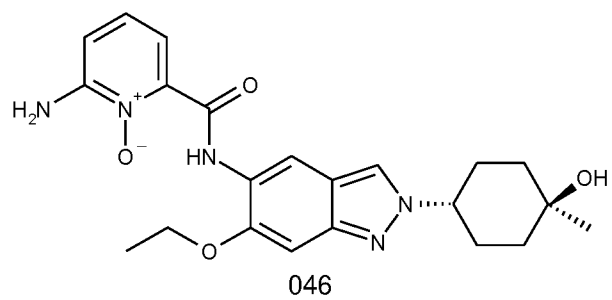
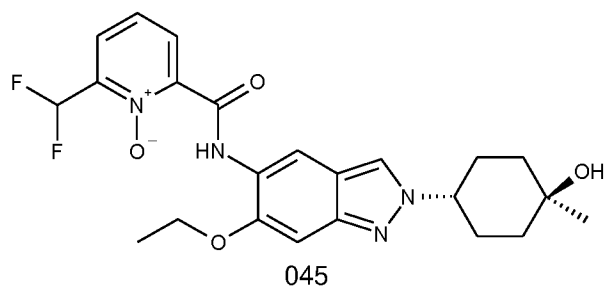
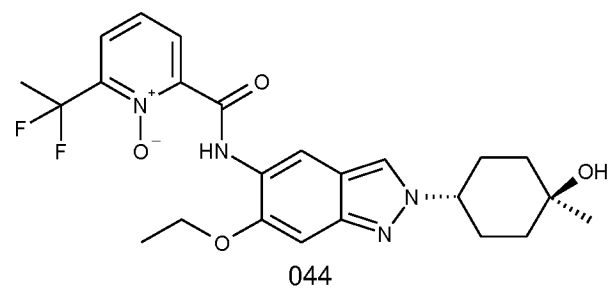
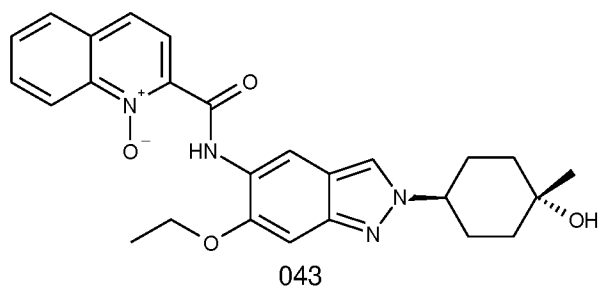
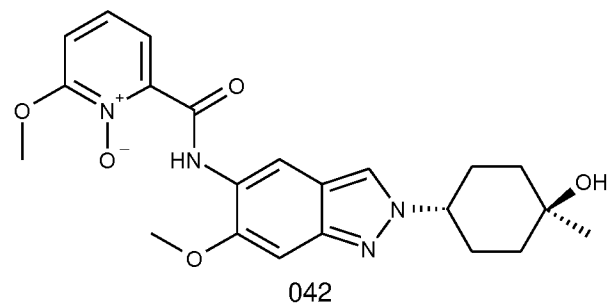
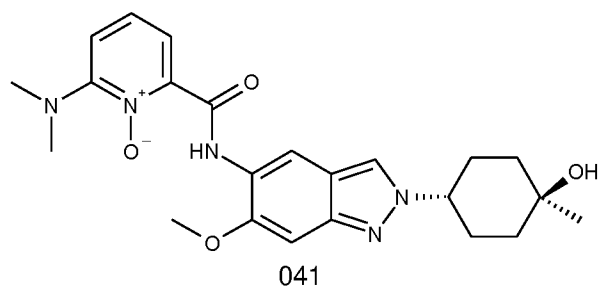
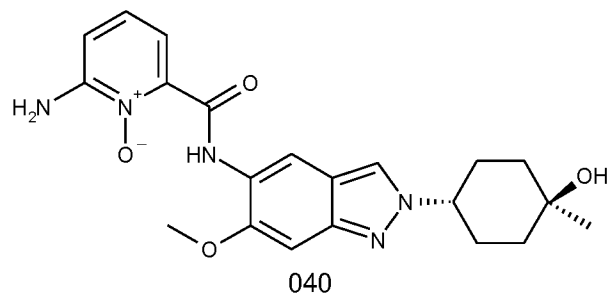
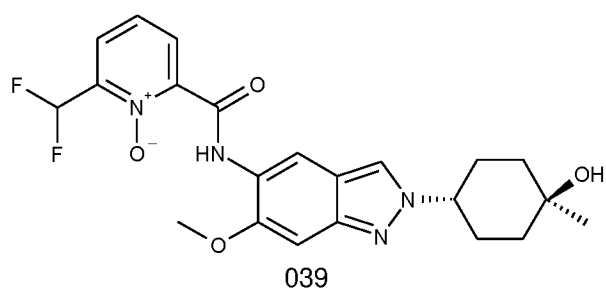
036

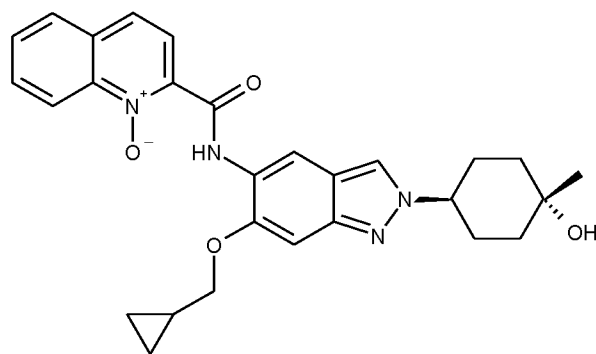


037

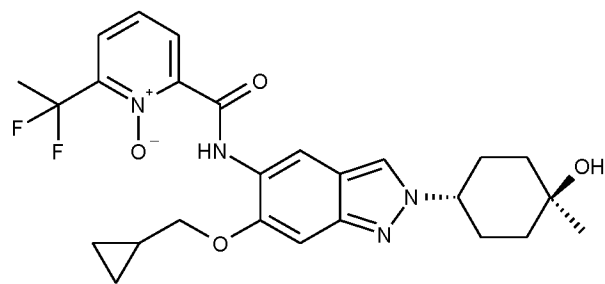


038

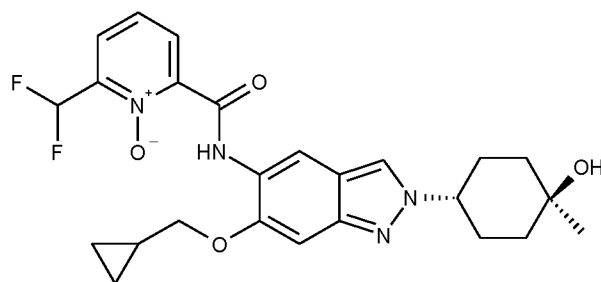




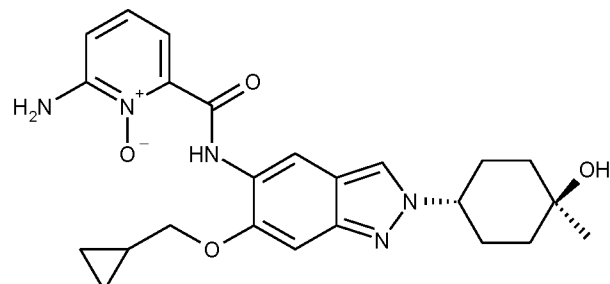
049



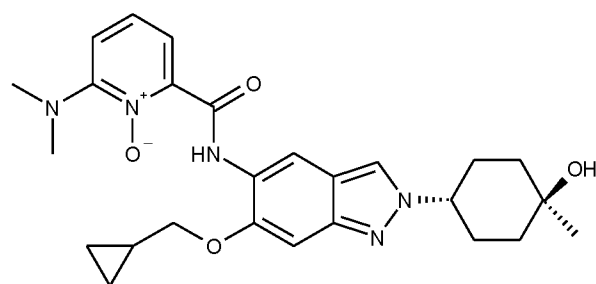
050



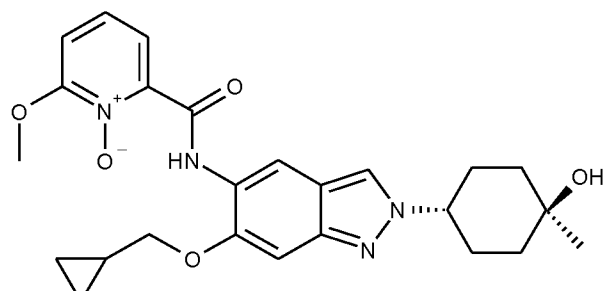
051



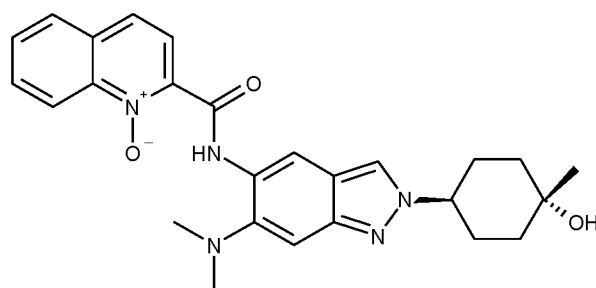
052



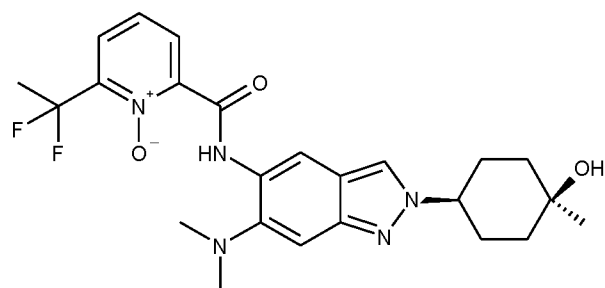
053



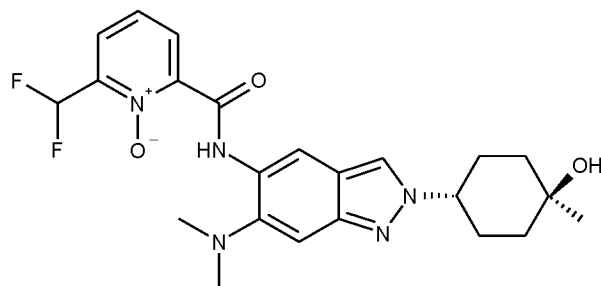
054



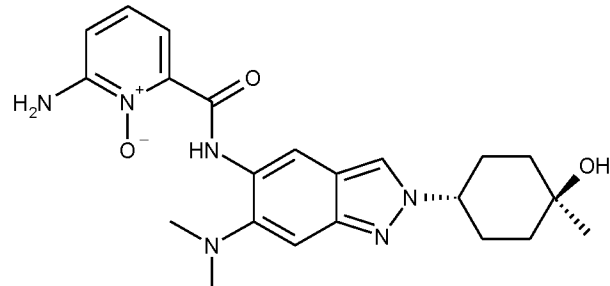
055



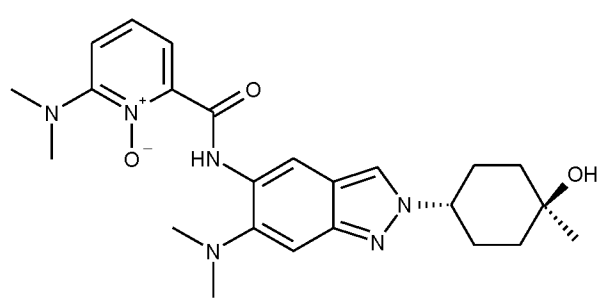
056



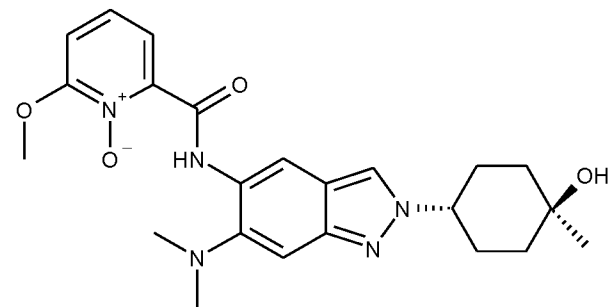
057



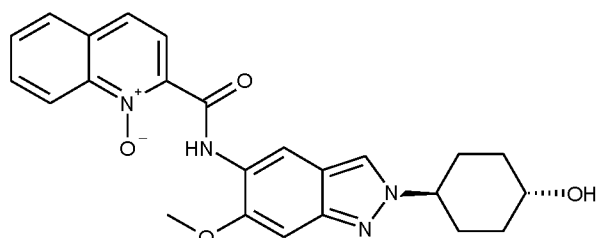
058



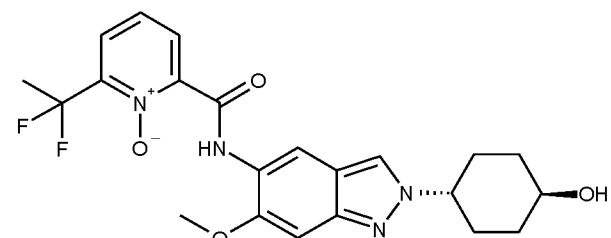
059



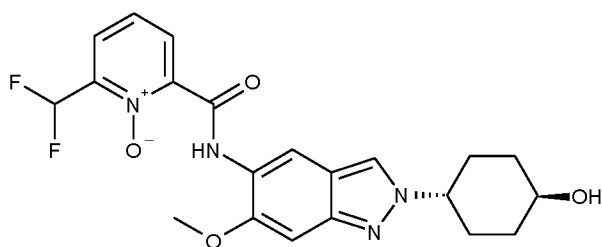
060



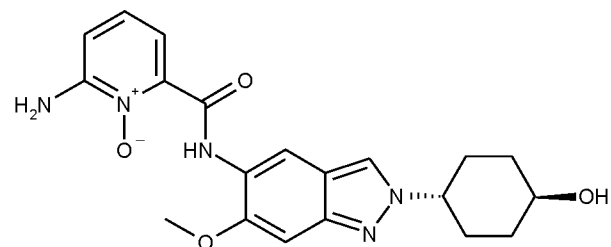
061



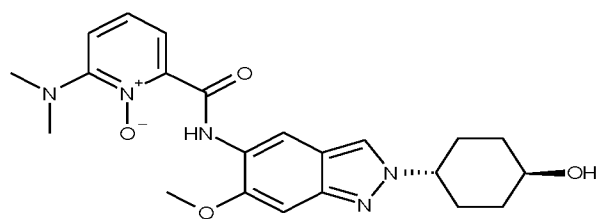
062



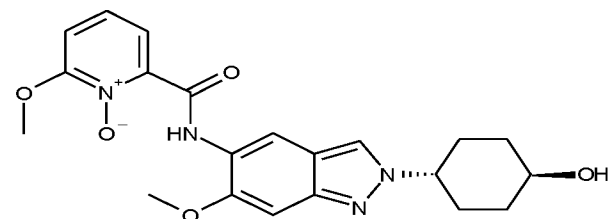
063



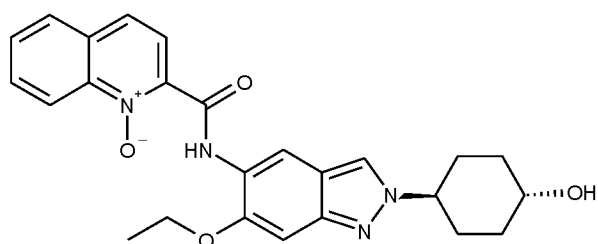
064



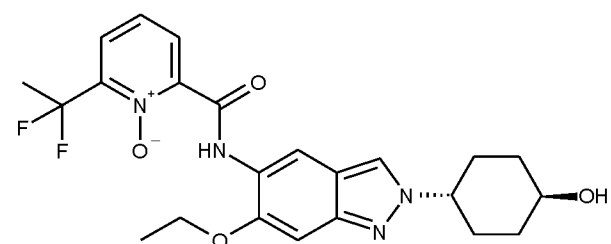
065



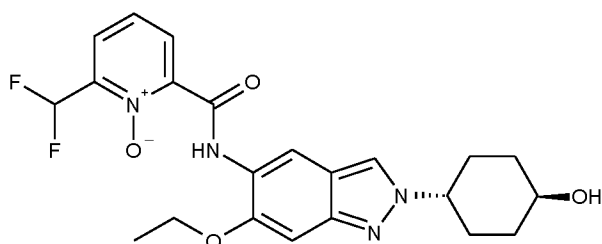
066



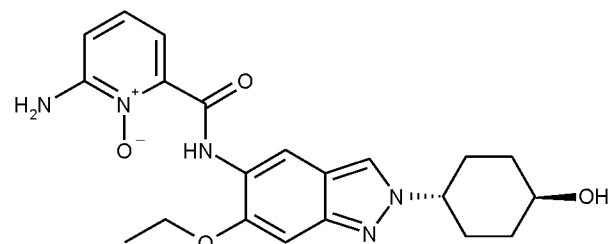
067



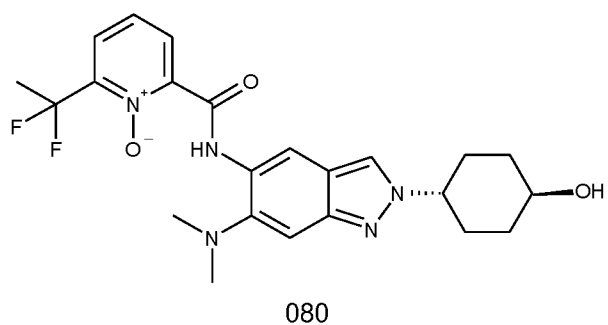
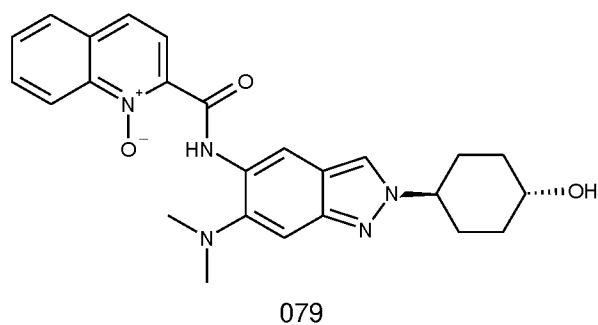
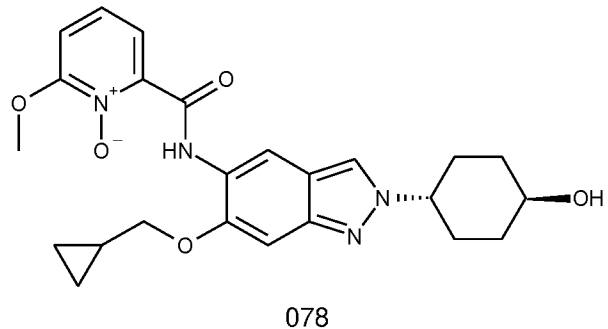
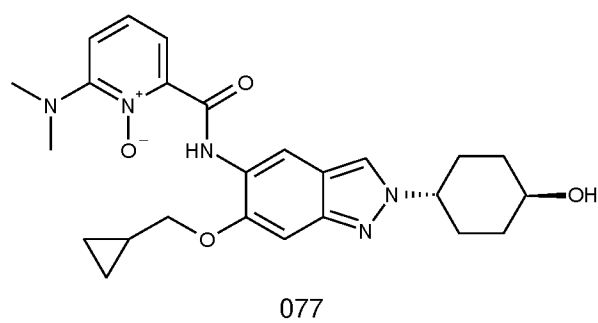
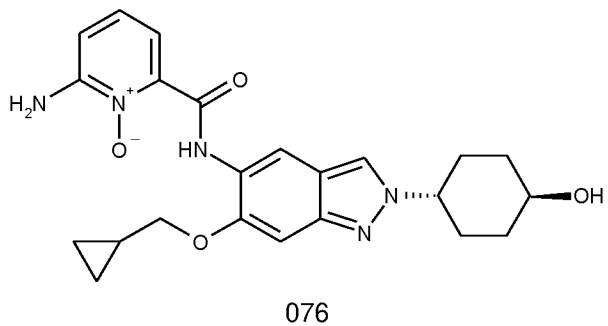
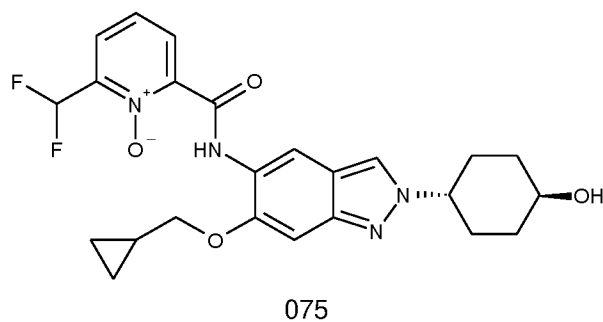
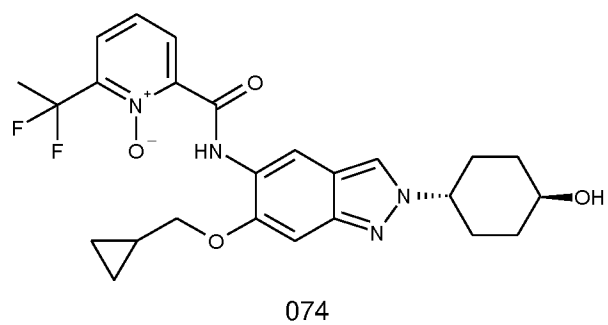
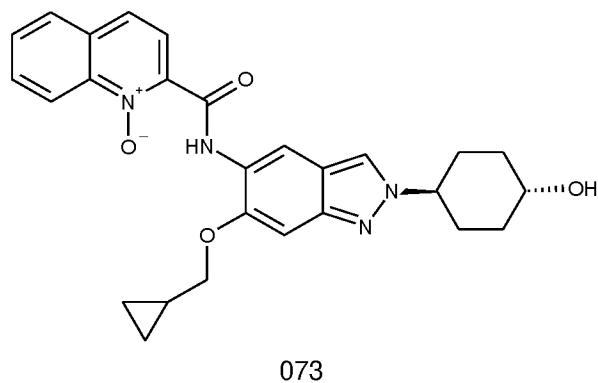
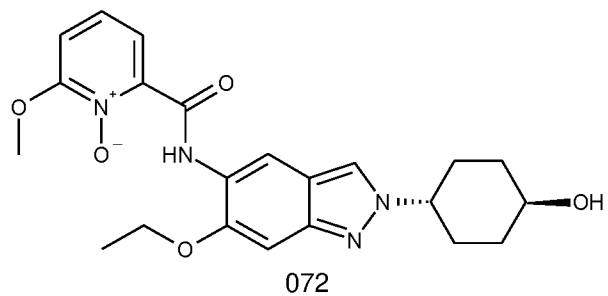
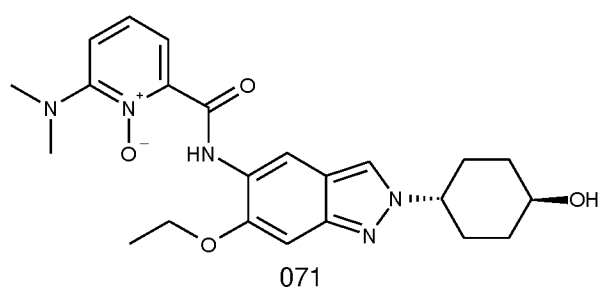
068

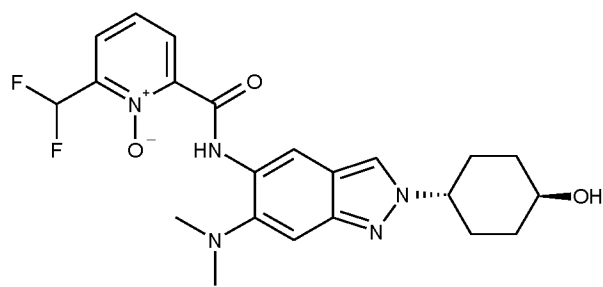


069

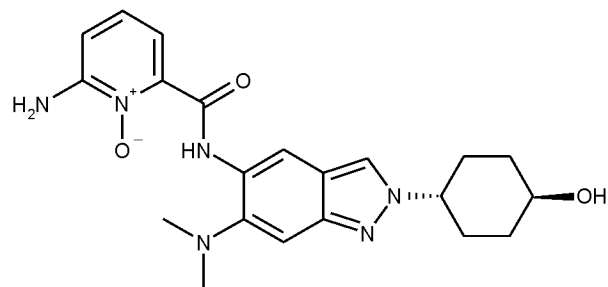


070

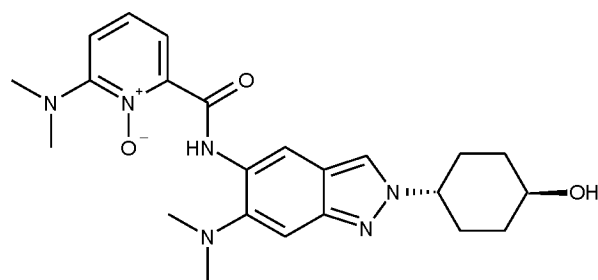




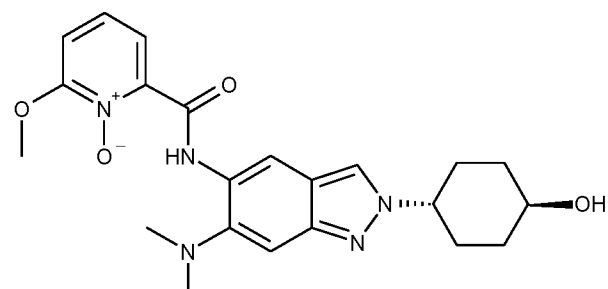
081



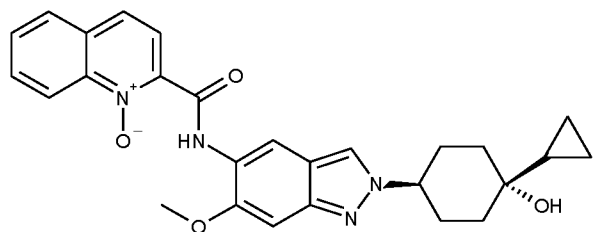
082



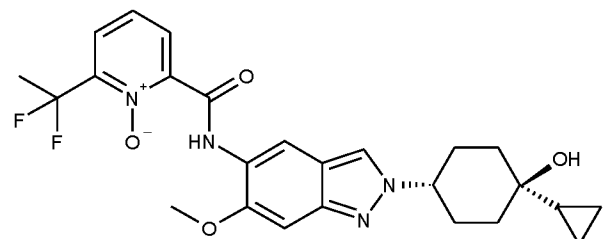
083



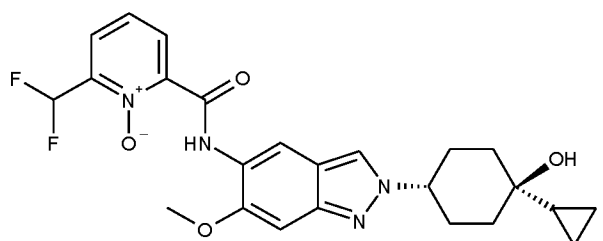
084



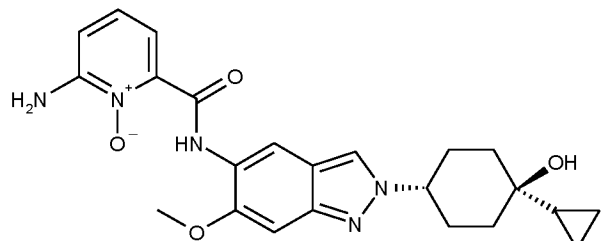
085



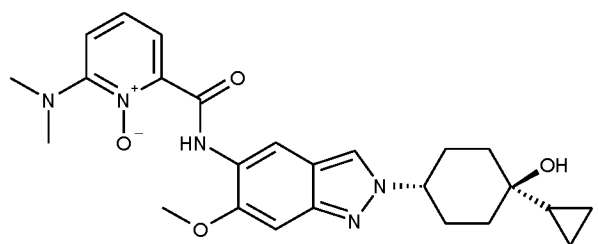
086



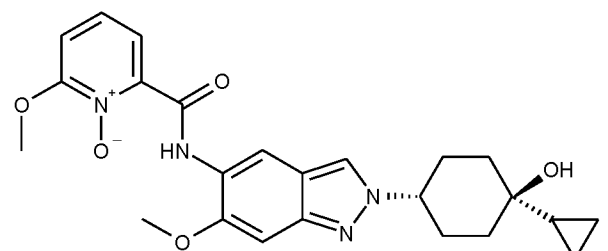
087



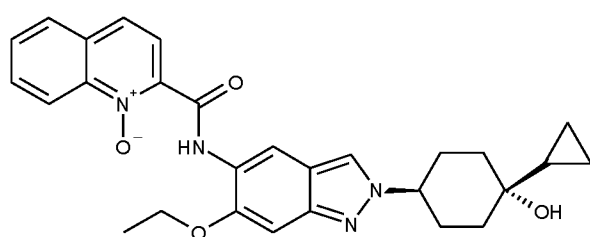
088



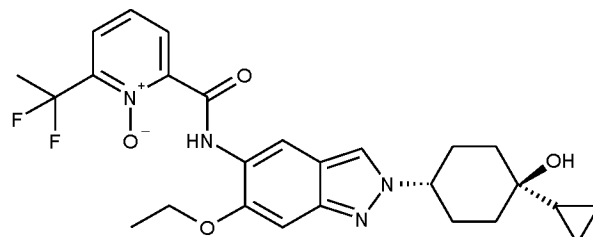
089



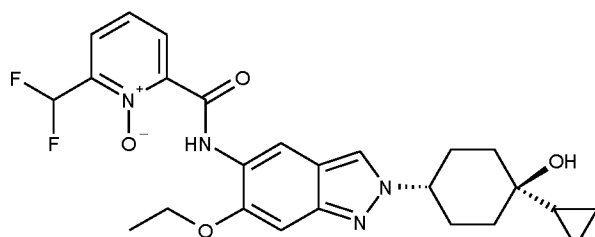
090



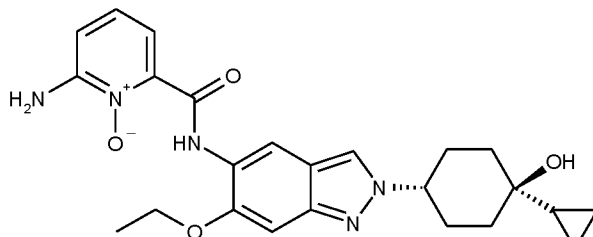
091



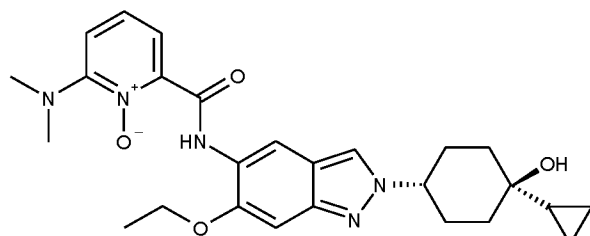
092



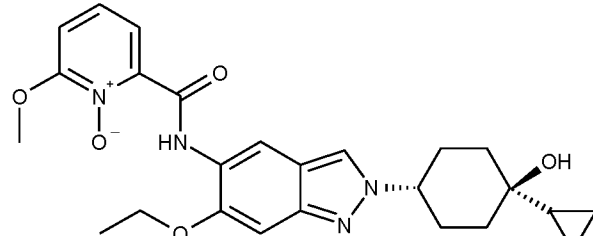
093



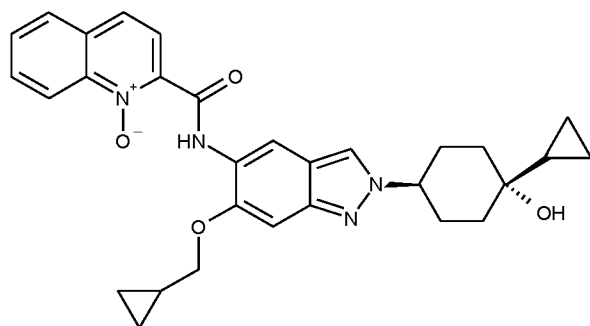
094



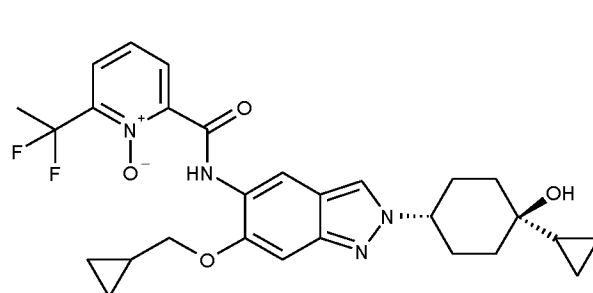
095



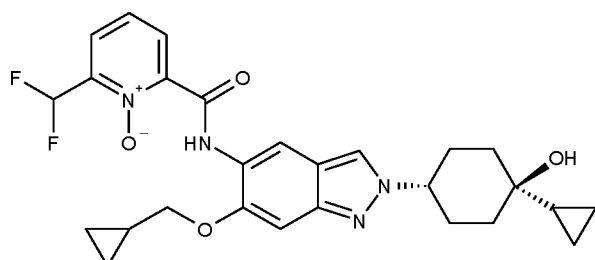
096



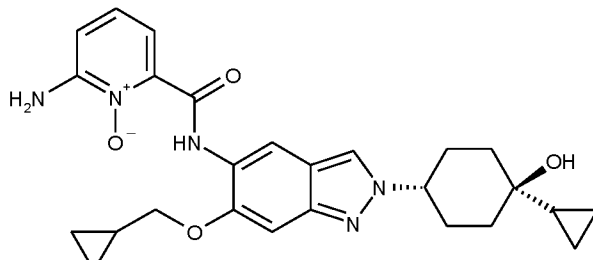
097



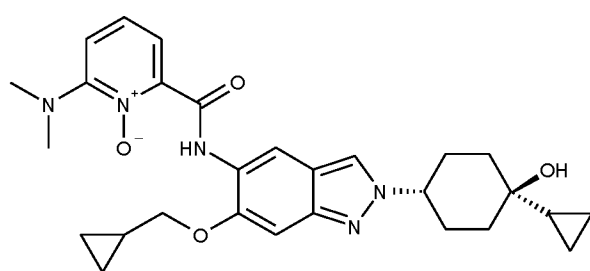
098



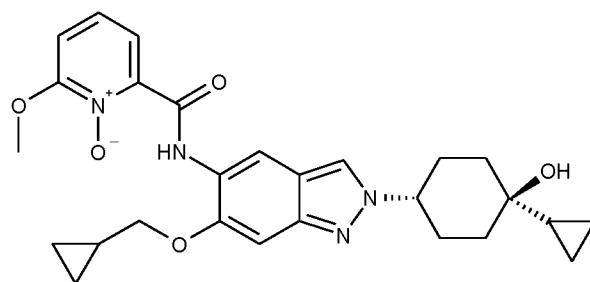
099



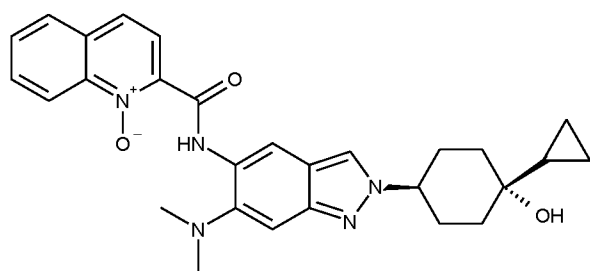
100



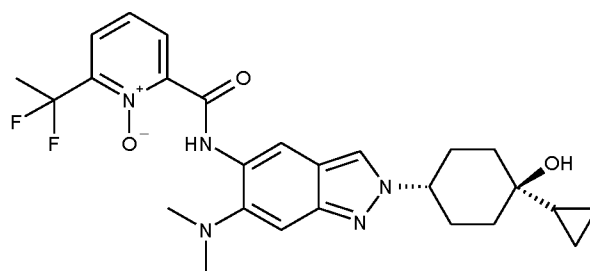
101



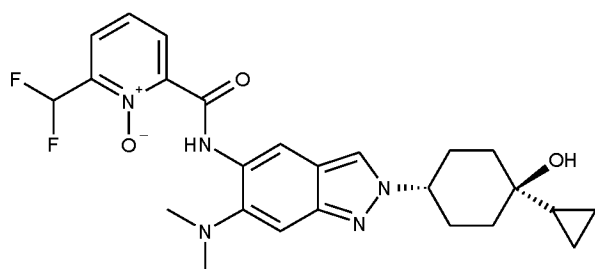
102



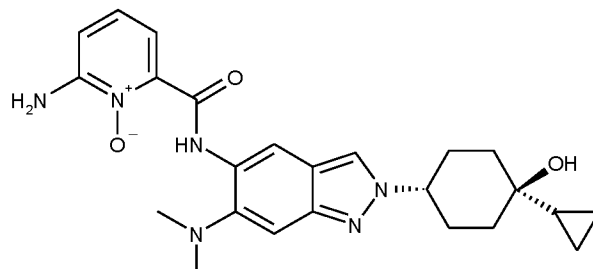
103



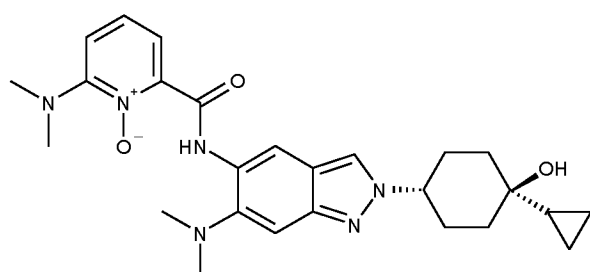
104



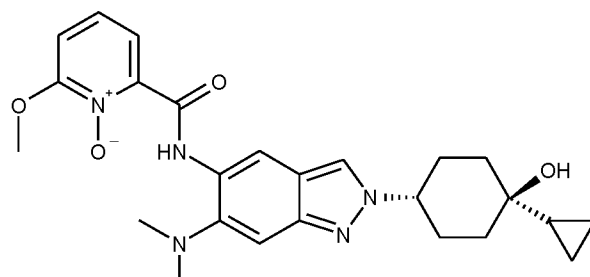
105



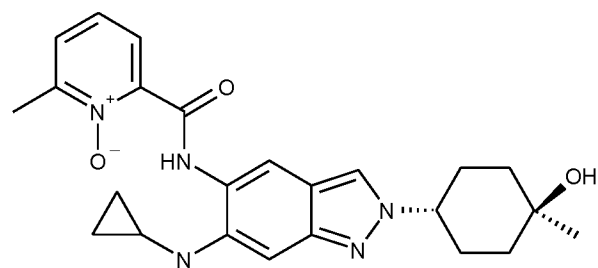
106



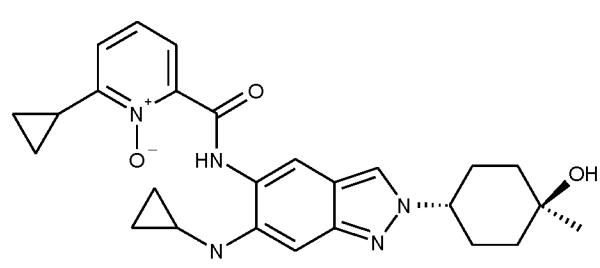
107



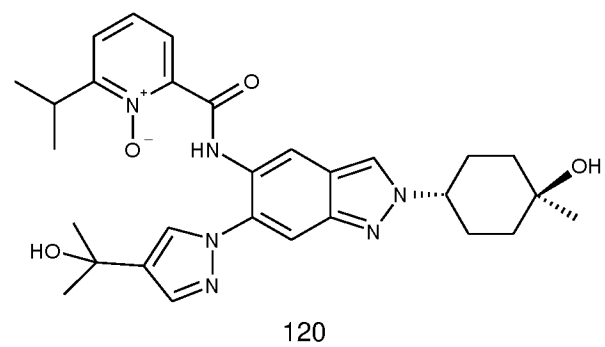
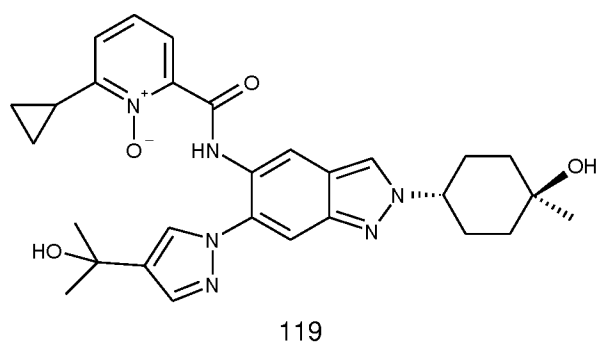
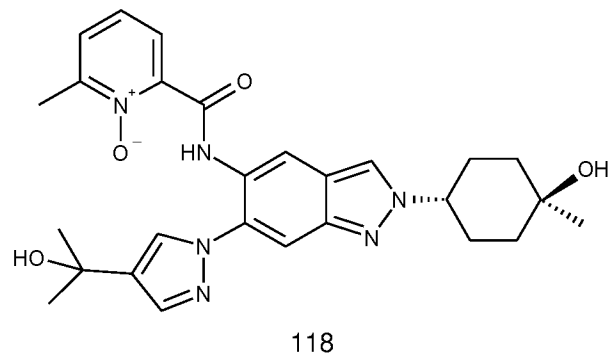
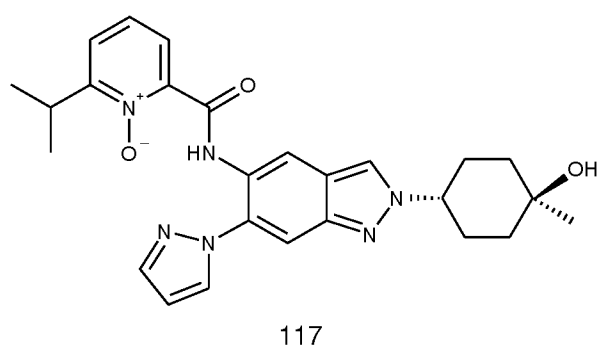
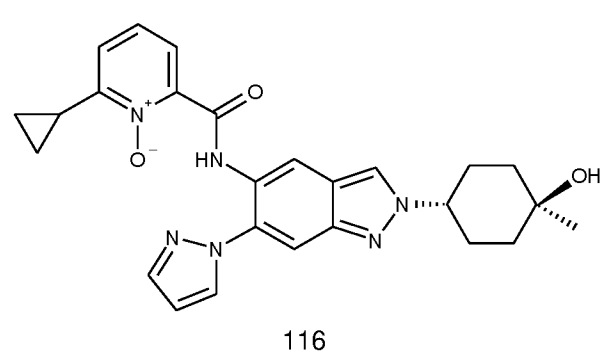
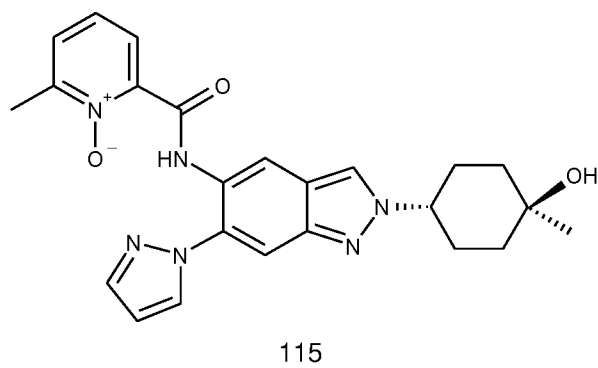
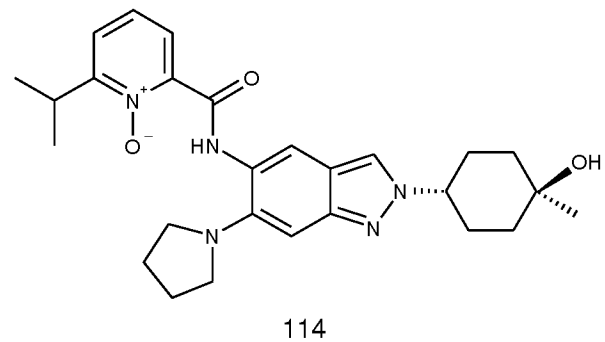
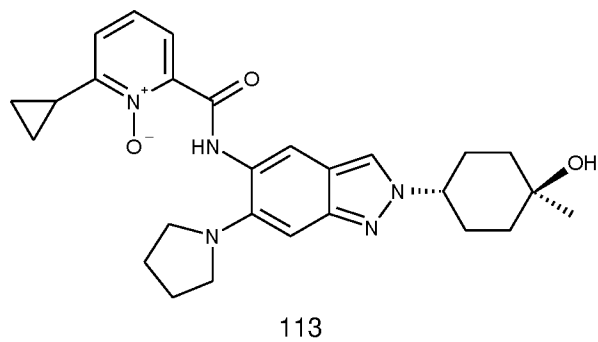
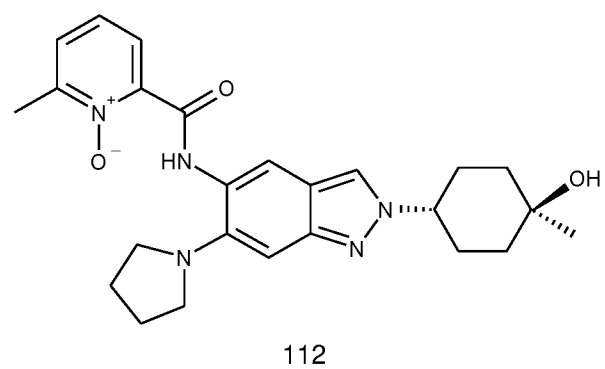
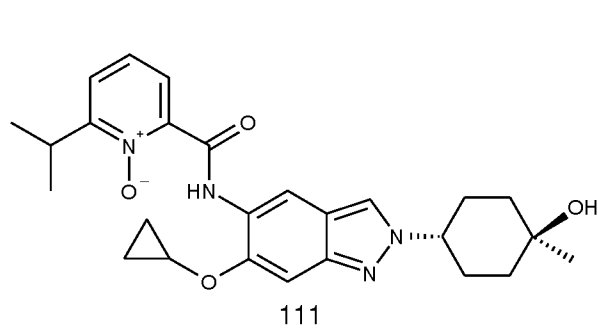
108

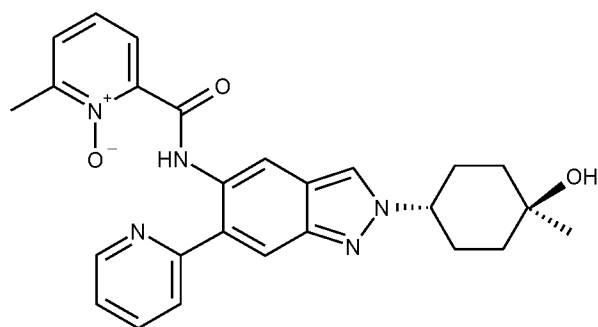


109

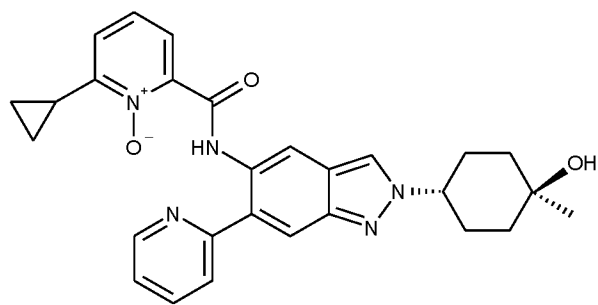


110

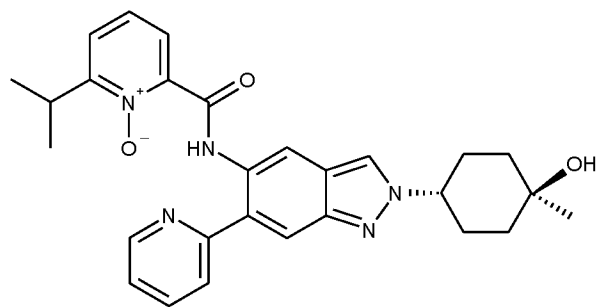




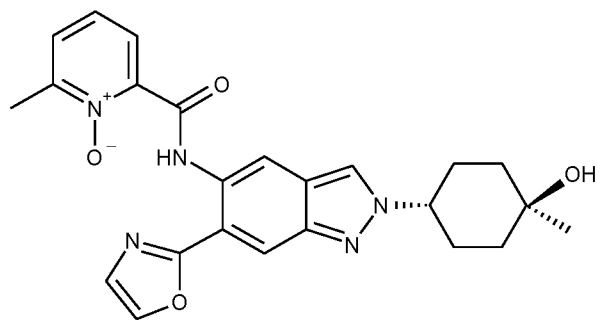
121



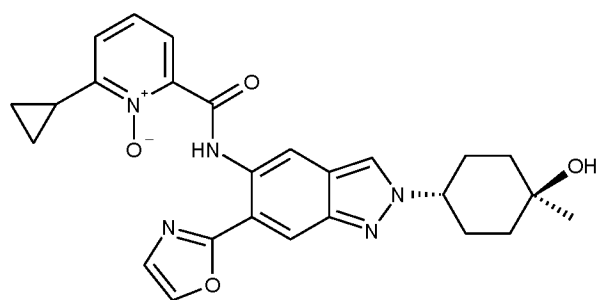
122



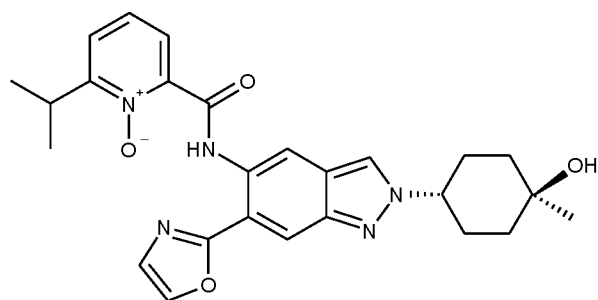
123



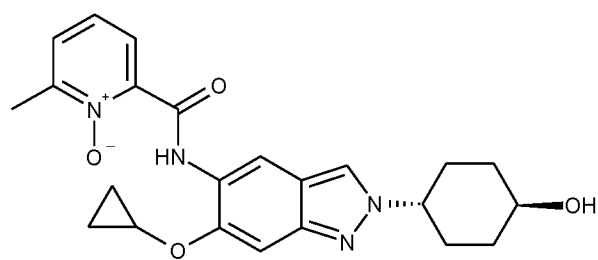
124



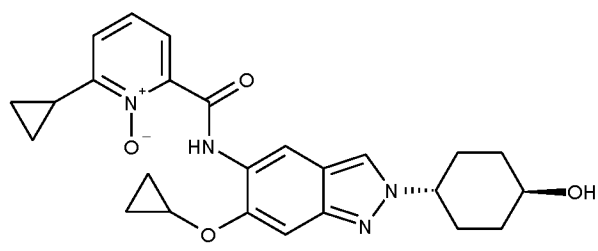
125



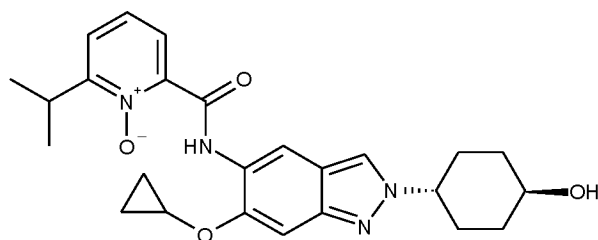
126



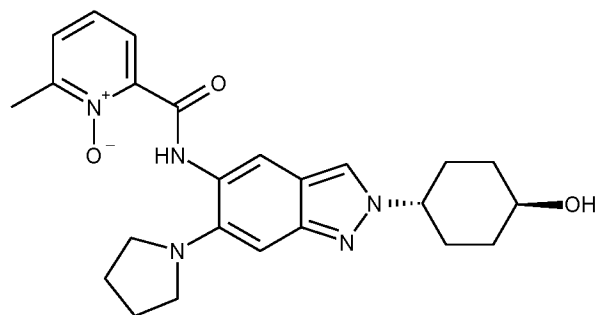
127



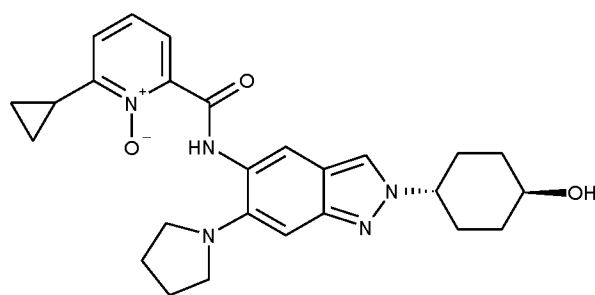
128



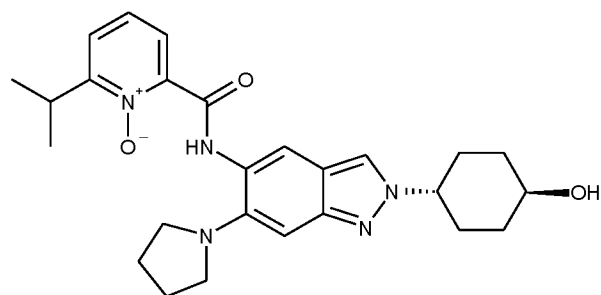
129



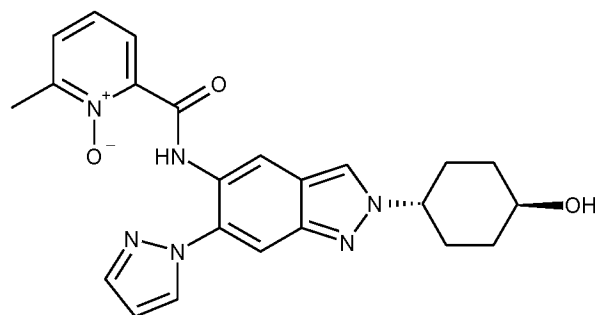
130



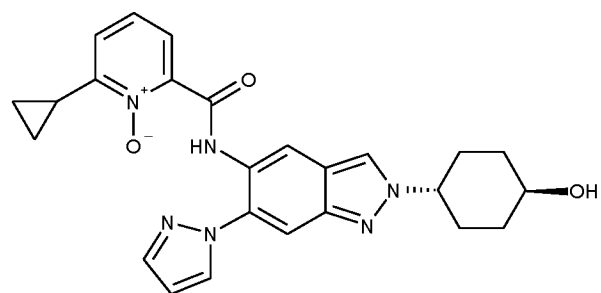
131



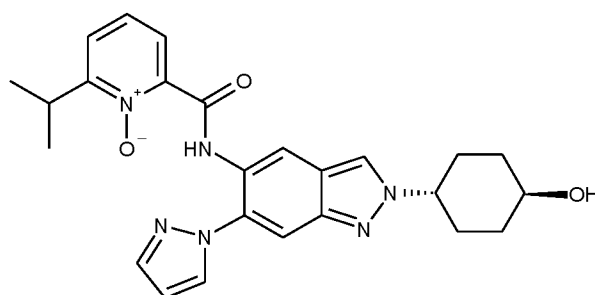
132



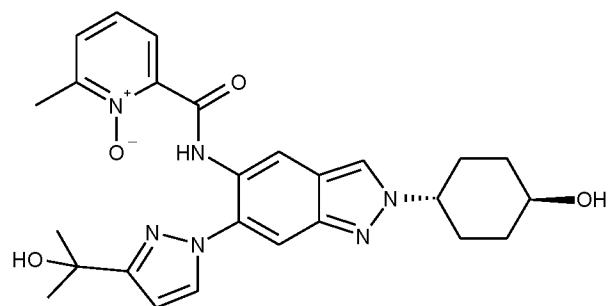
133



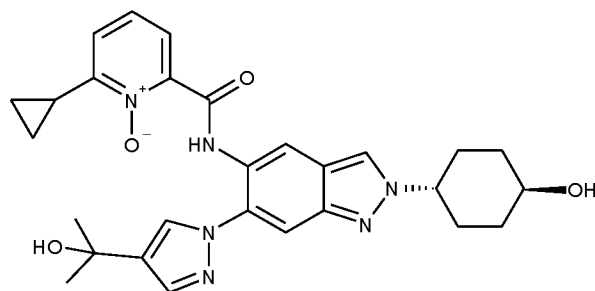
134



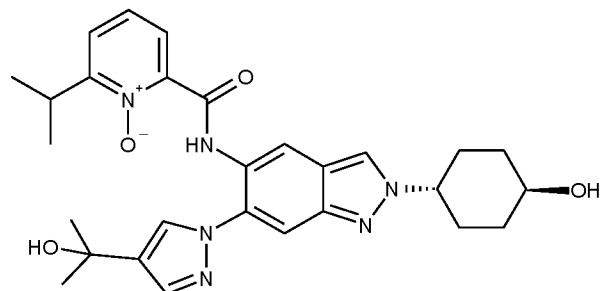
135



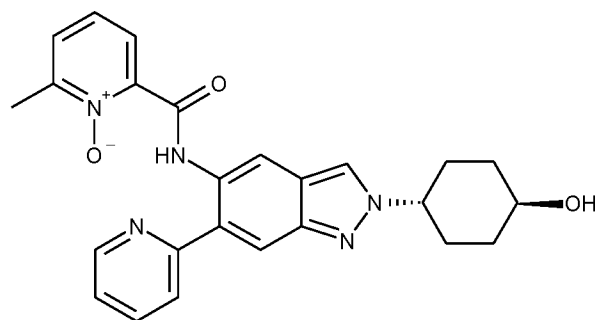
136



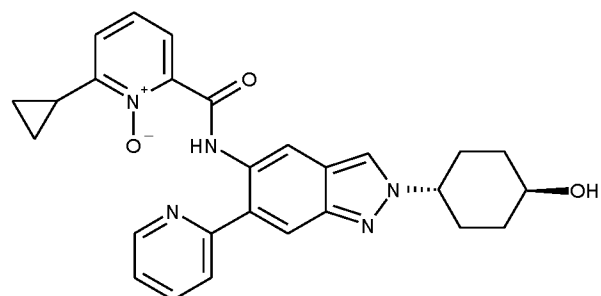
137



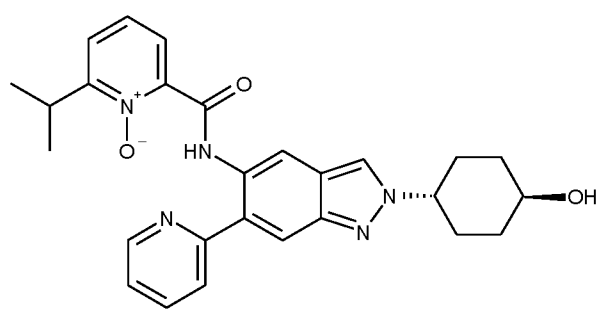
138



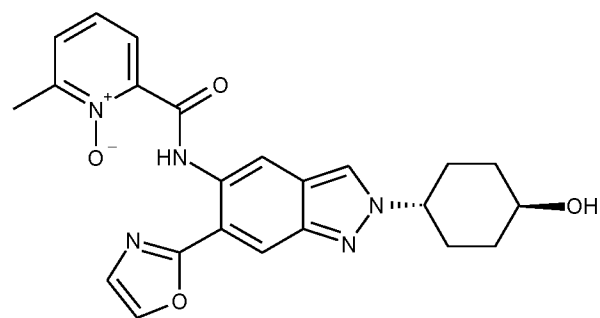
139



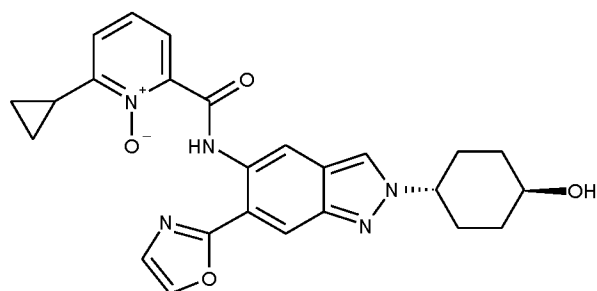
140



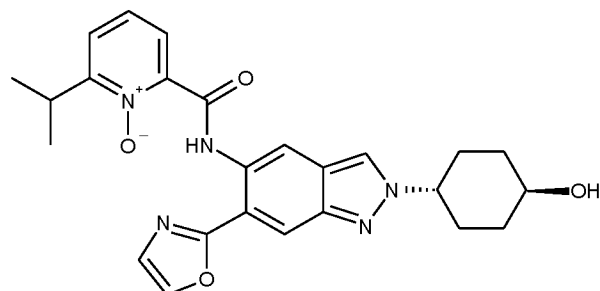
141



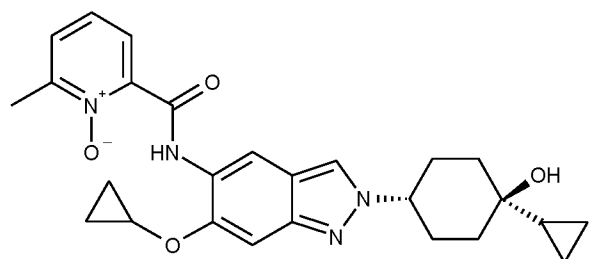
142



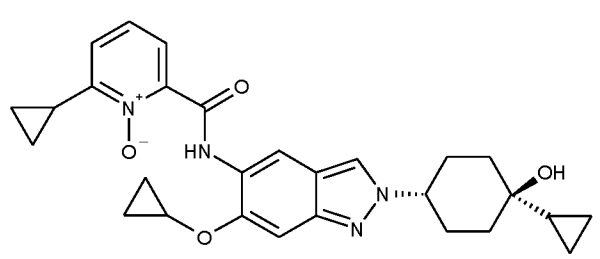
143



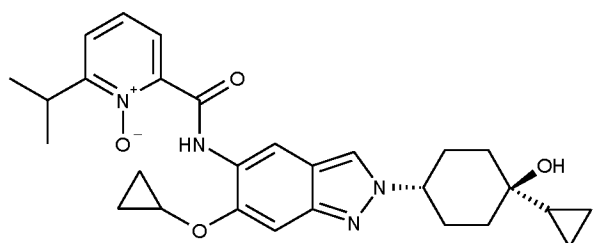
144



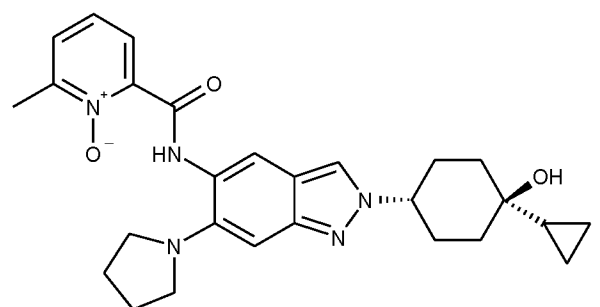
145



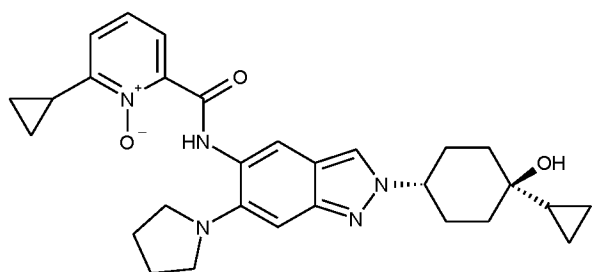
146



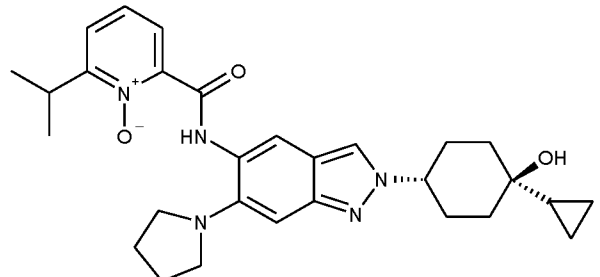
147



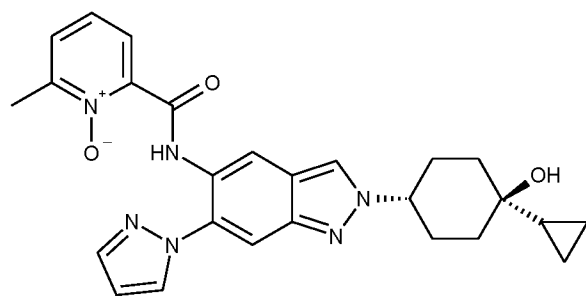
148



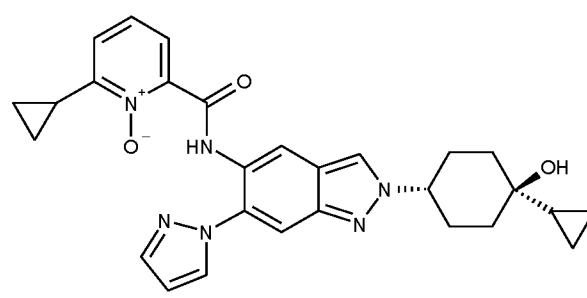
149



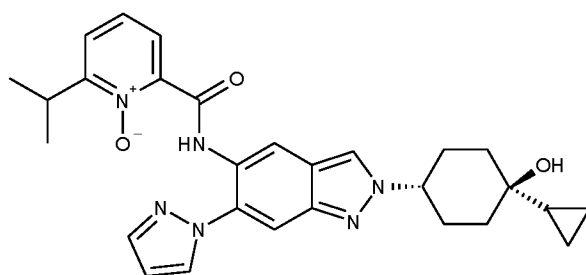
150



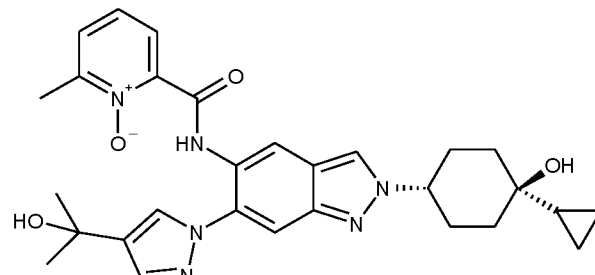
151



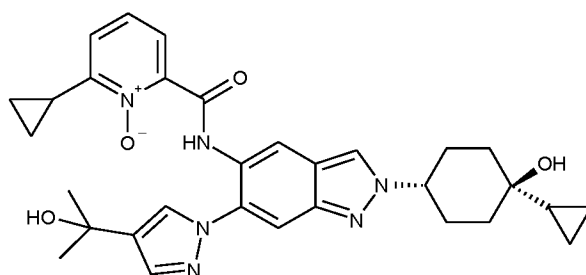
152



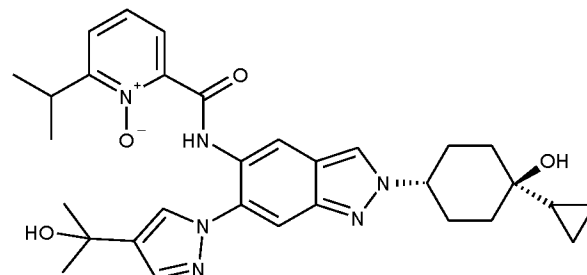
153



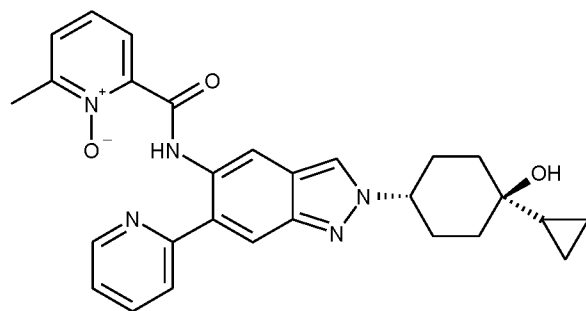
154



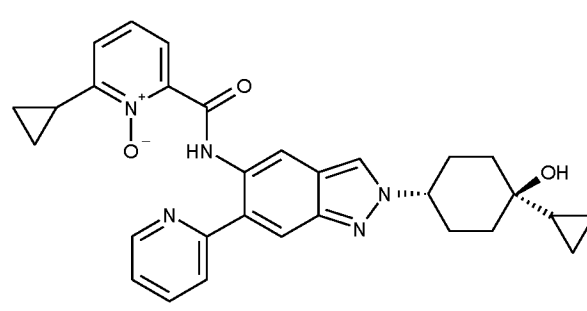
155



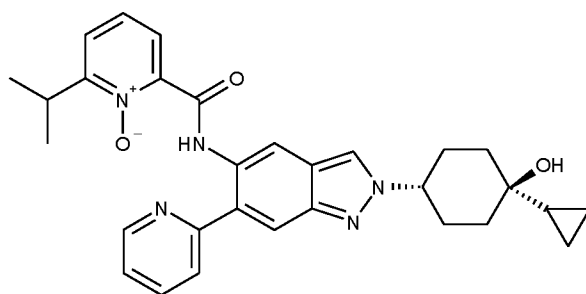
156



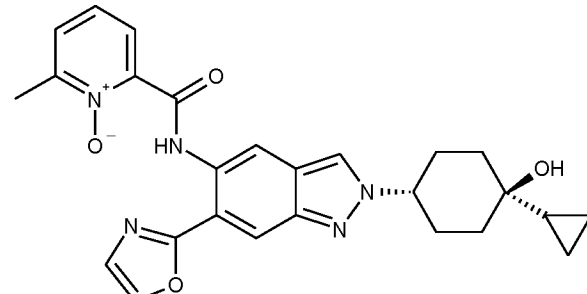
157



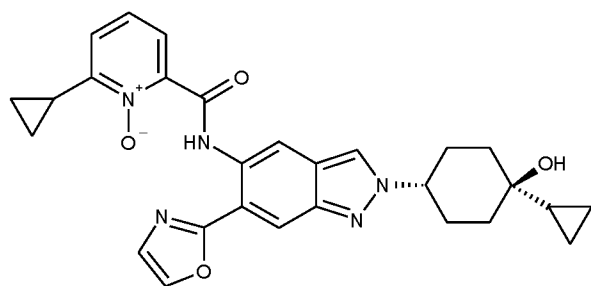
158



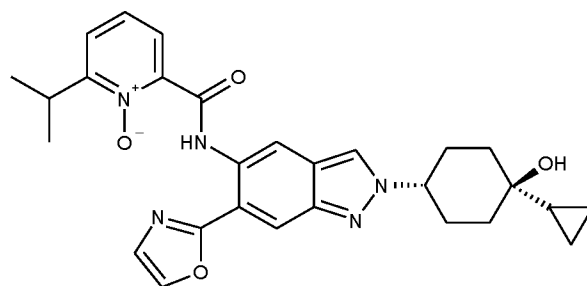
159



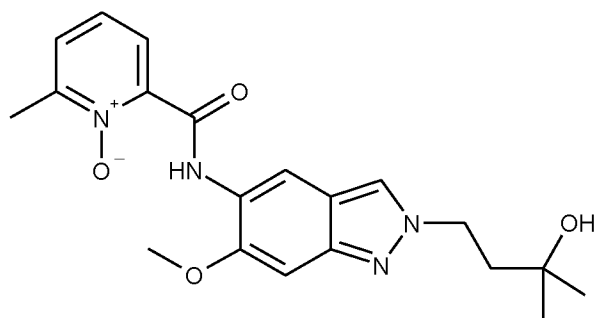
160



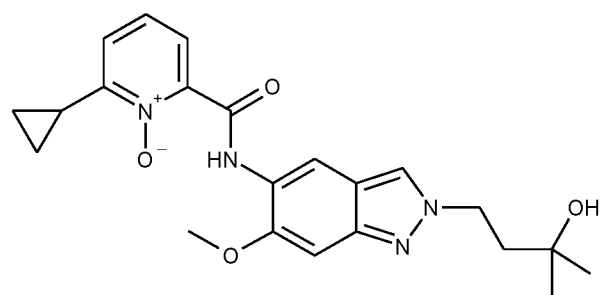
161



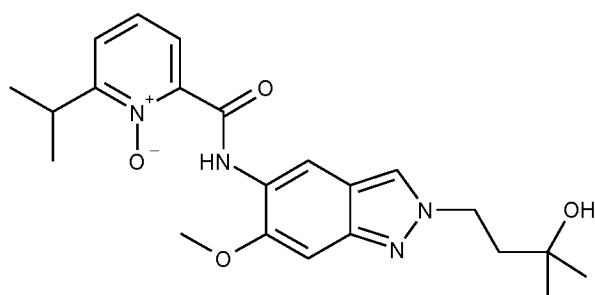
162



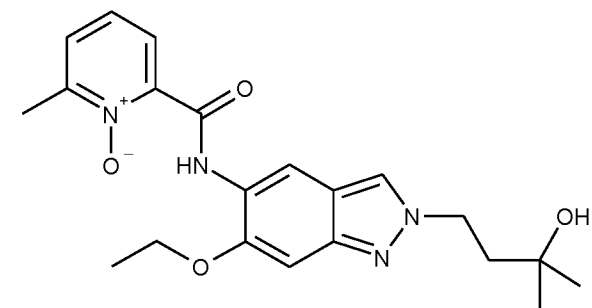
163



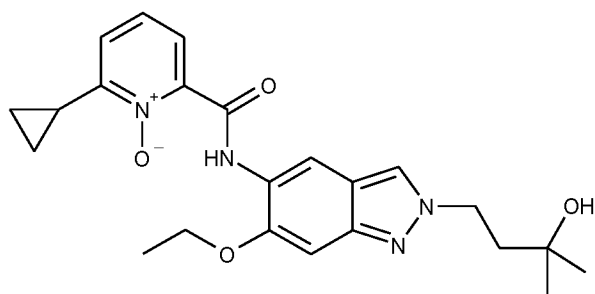
164



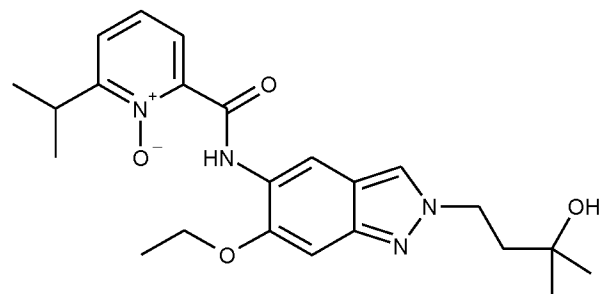
165



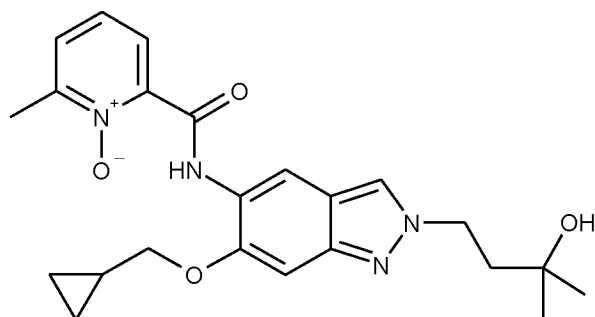
166



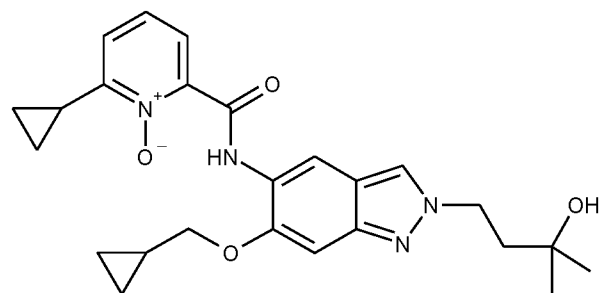
167



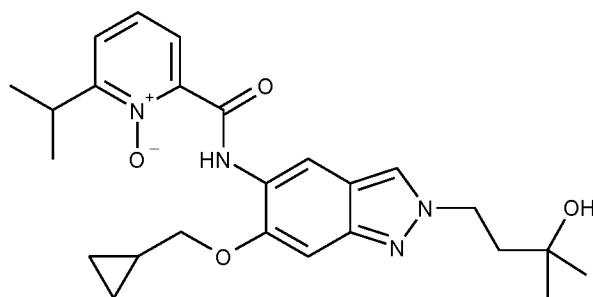
168



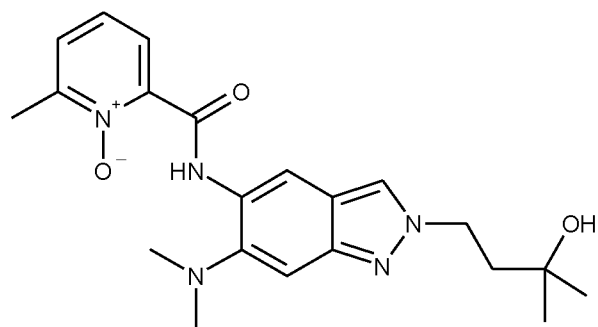
169



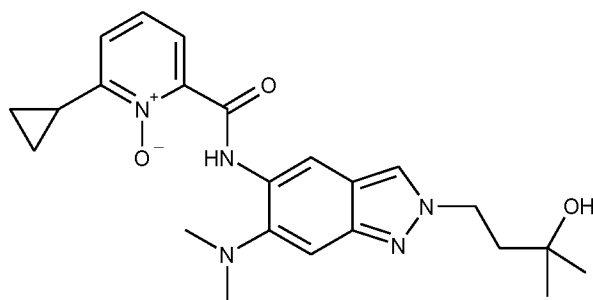
170



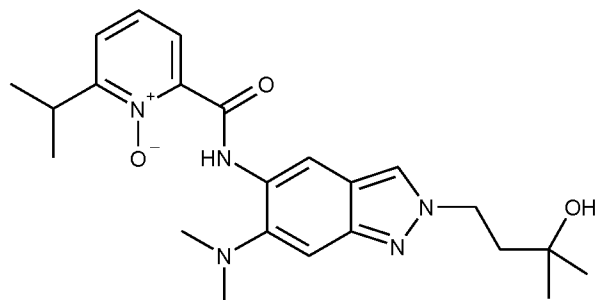
171



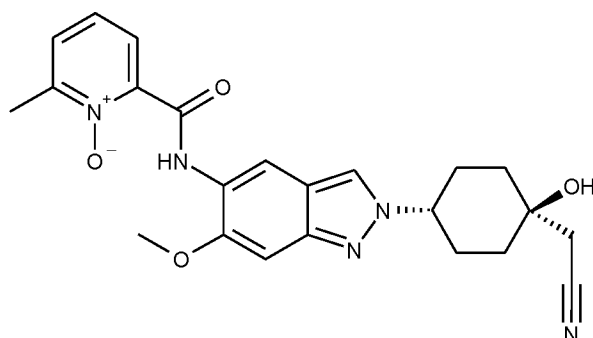
172



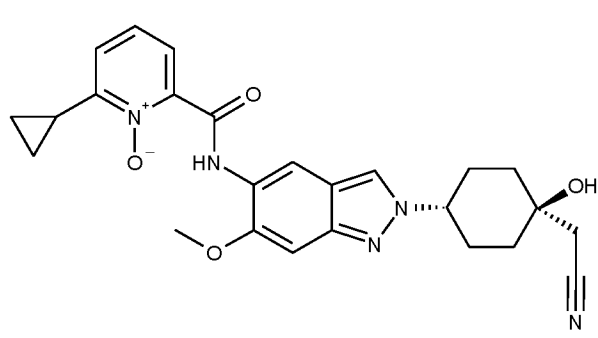
173



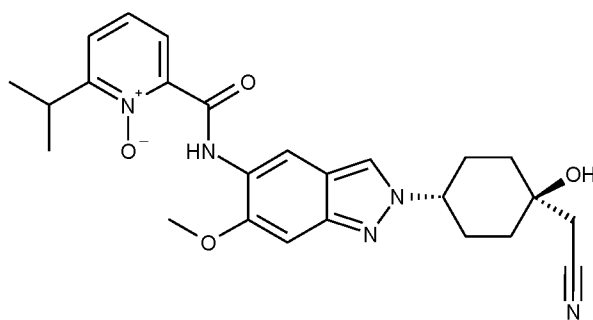
174



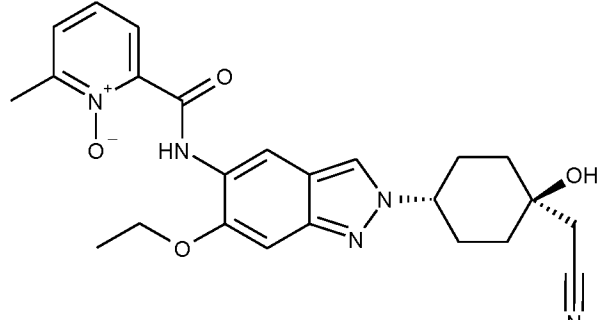
175



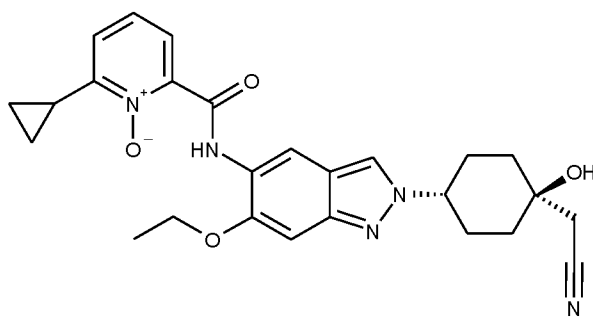
176



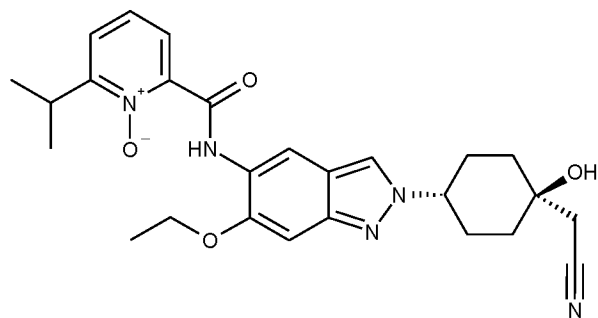
177



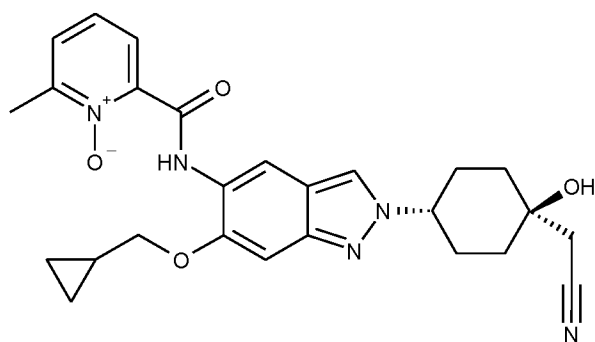
178



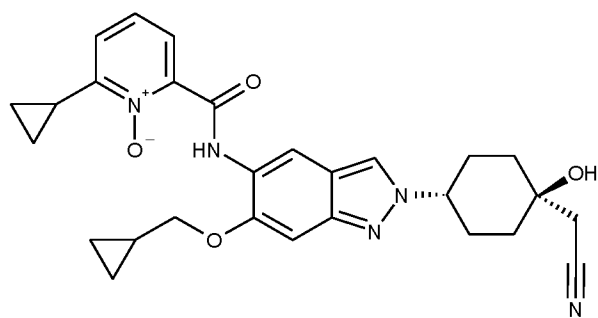
179



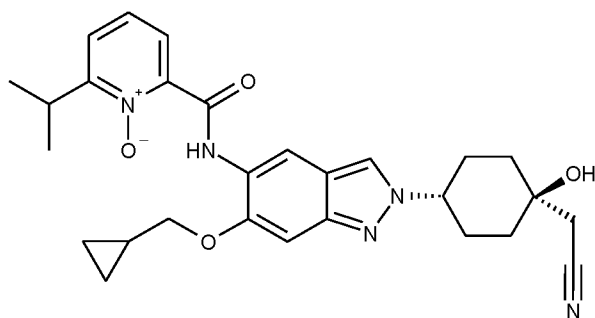
180



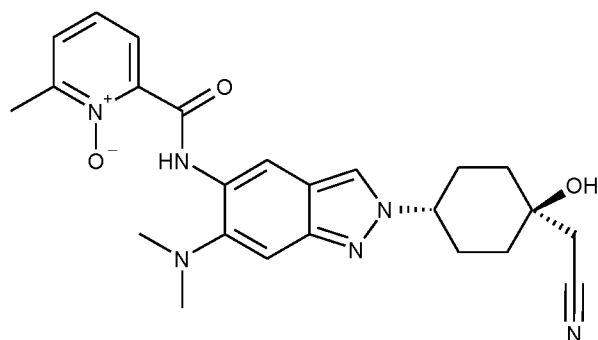
181



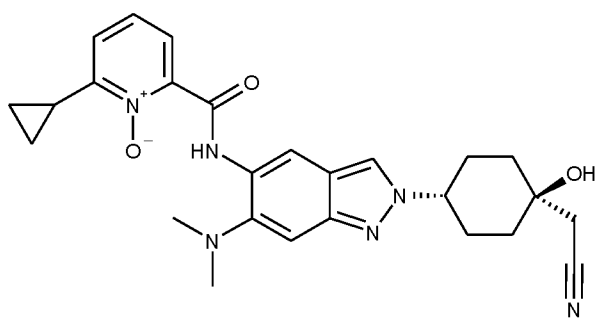
182



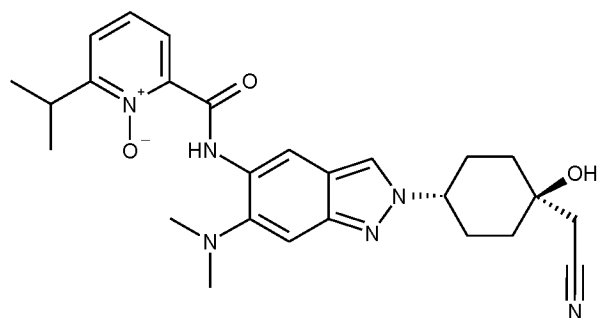
183



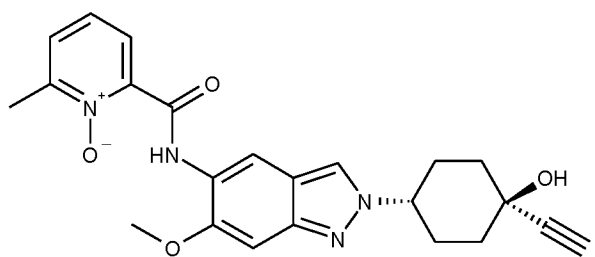
184



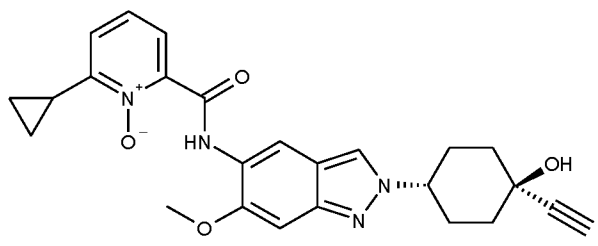
185



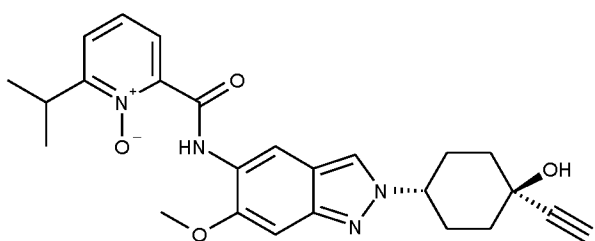
186



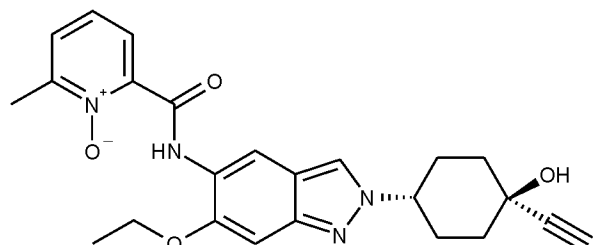
187



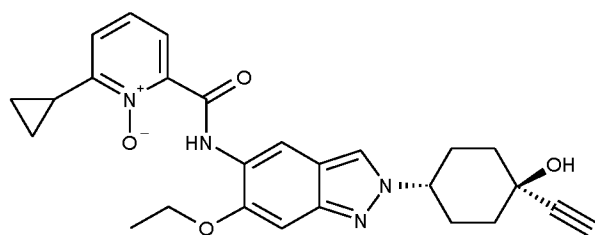
188



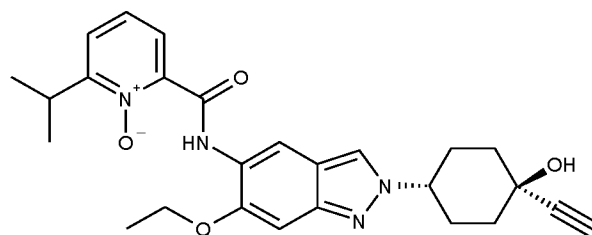
189



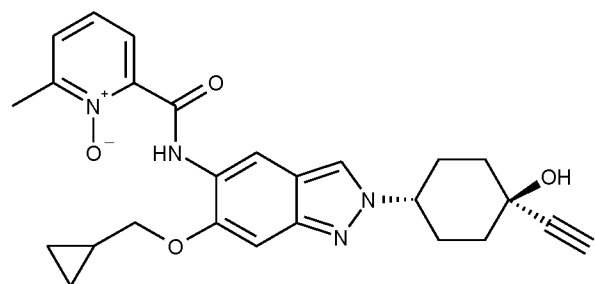
190



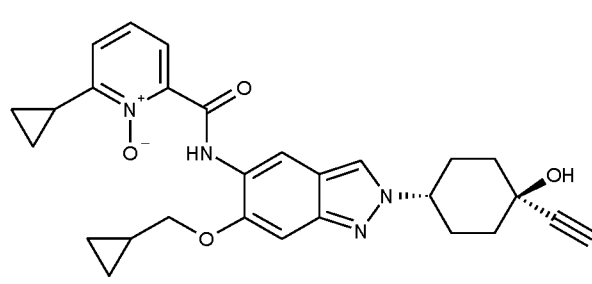
191



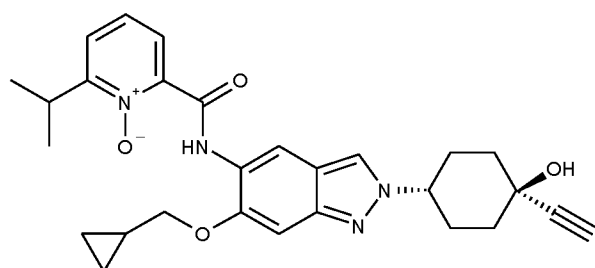
192



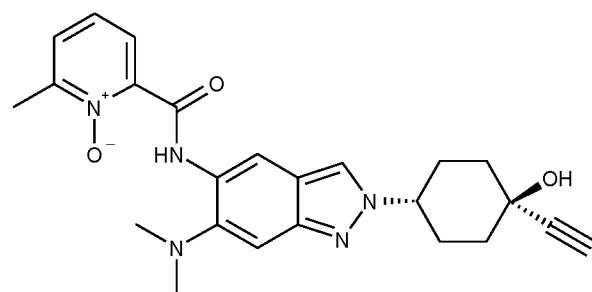
193



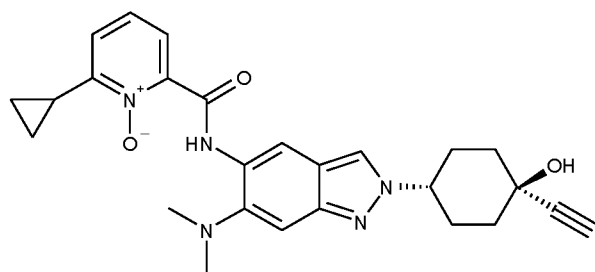
194



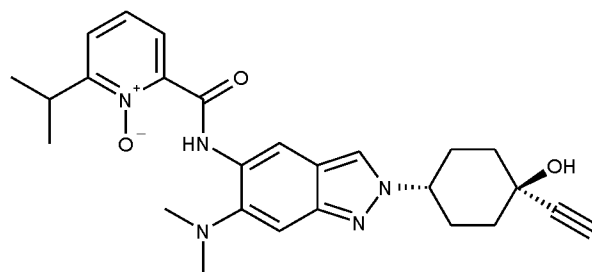
195



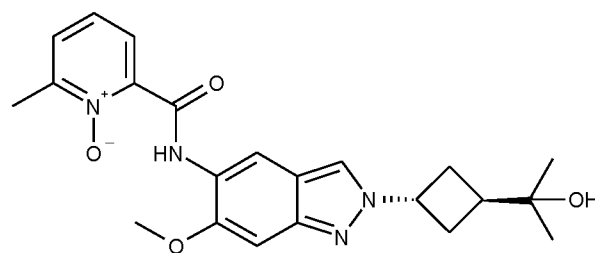
196



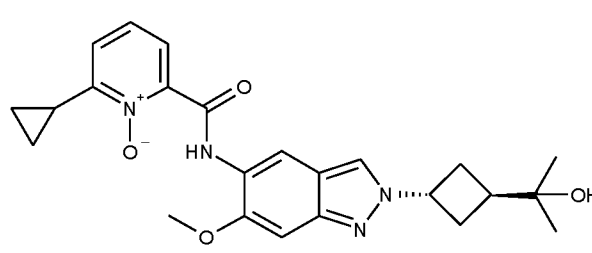
197



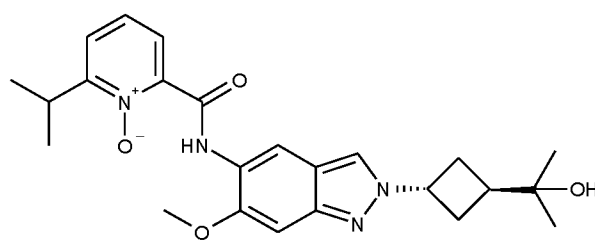
198



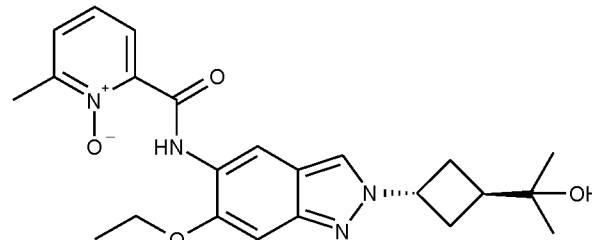
199



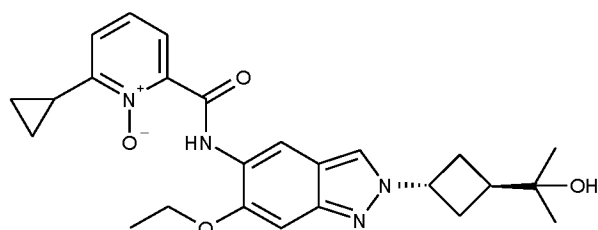
200



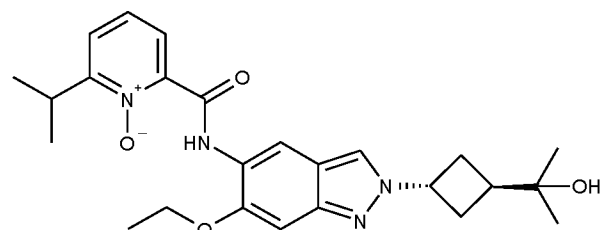
201



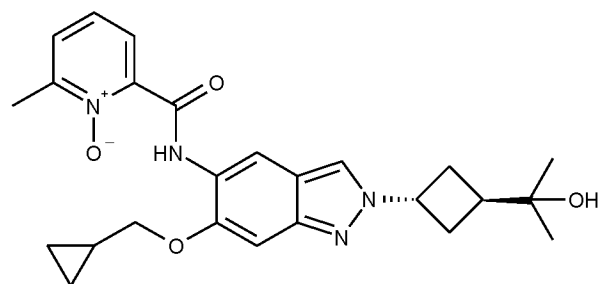
202



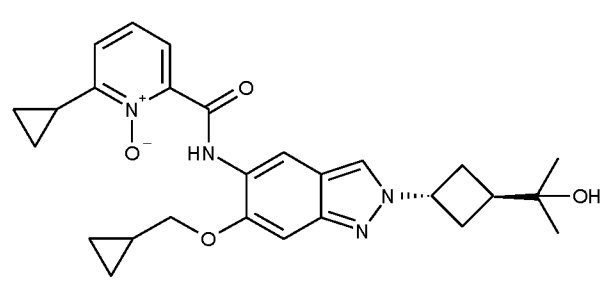
203



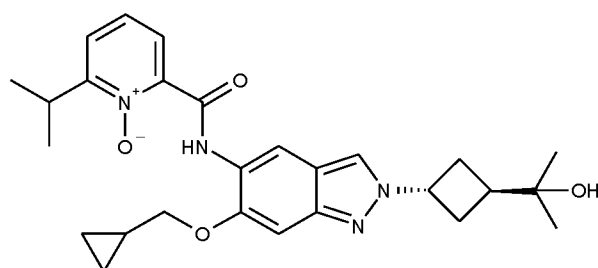
204



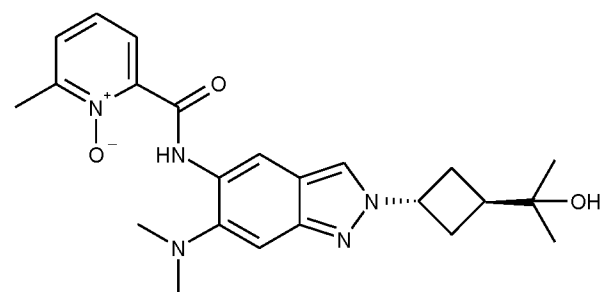
205



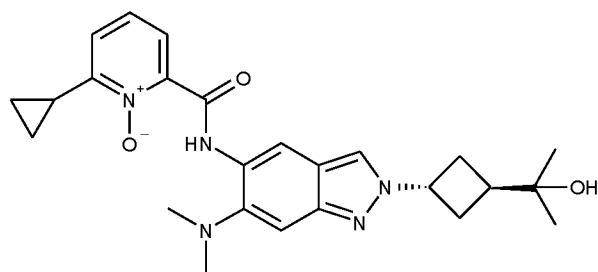
206



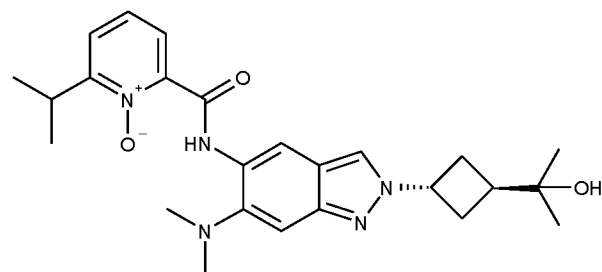
207



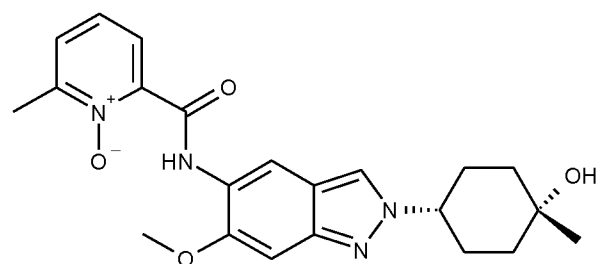
208



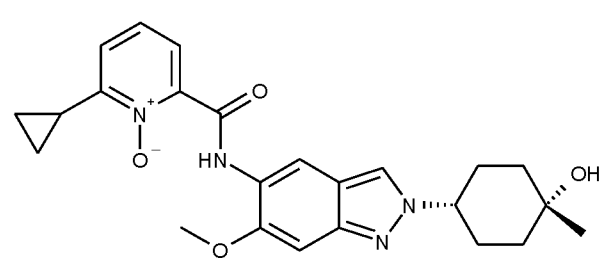
209



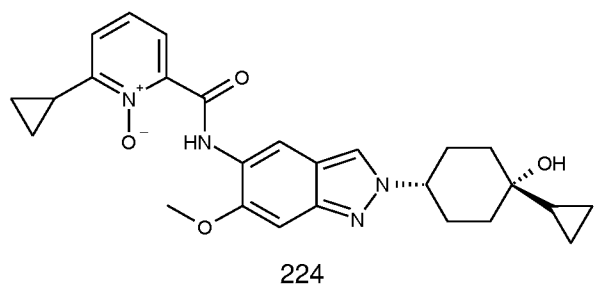
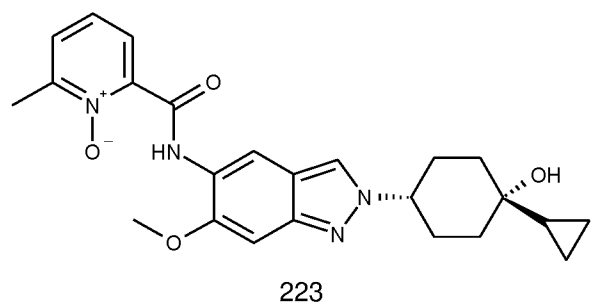
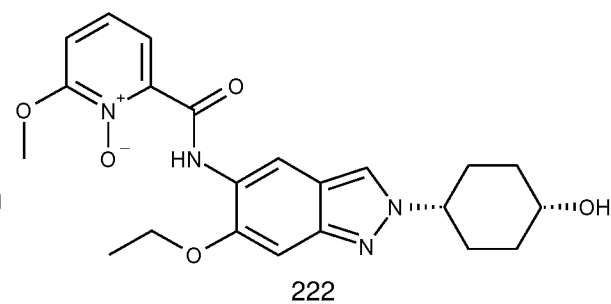
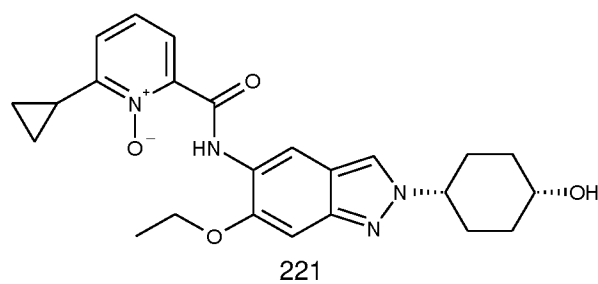
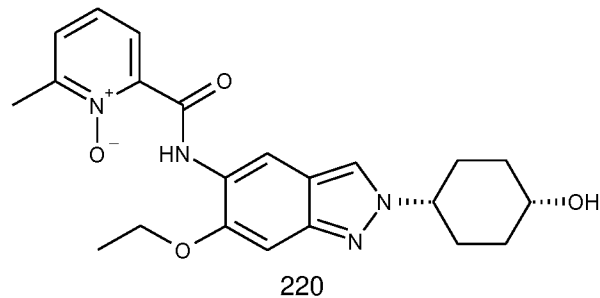
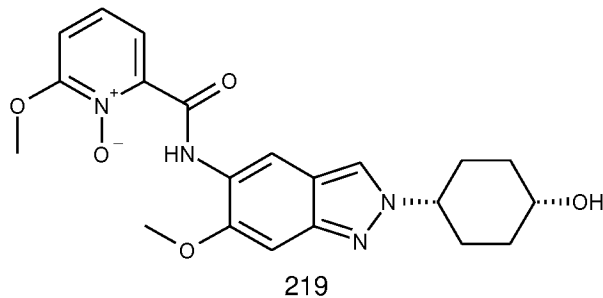
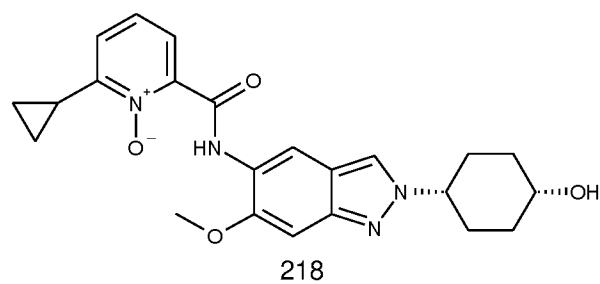
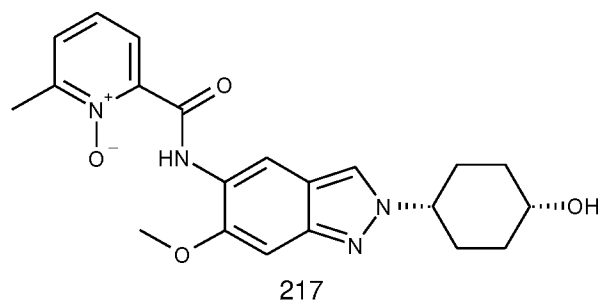
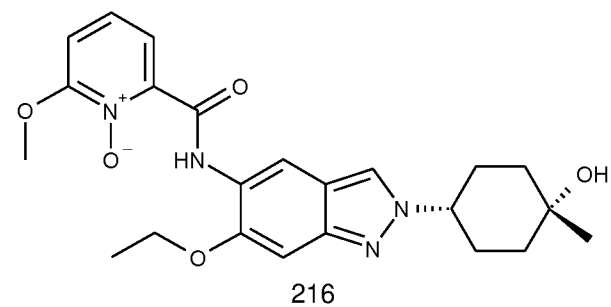
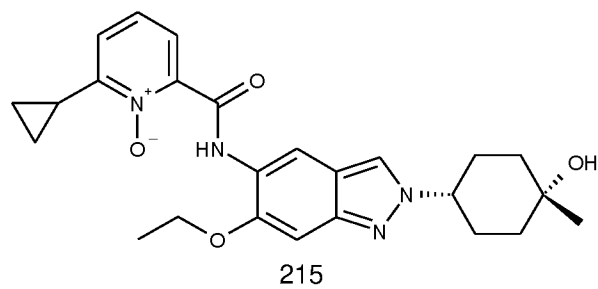
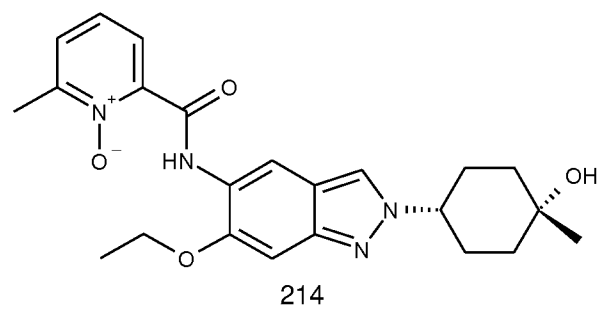
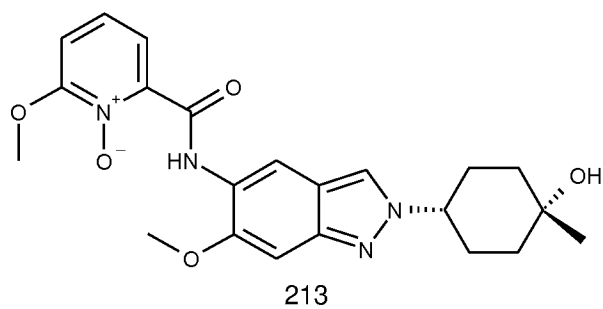
210

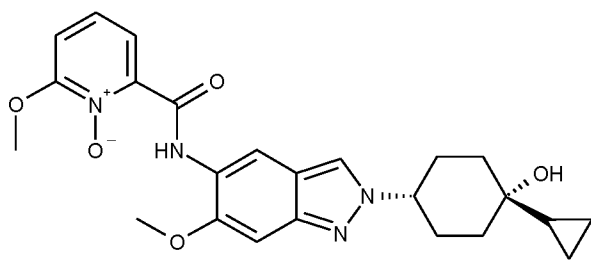


211

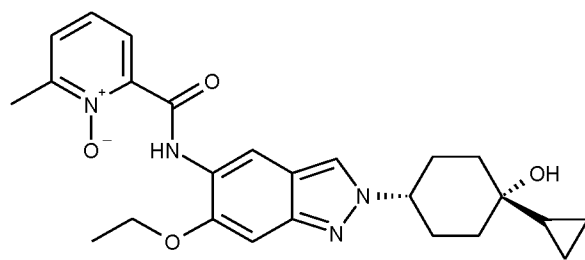


212

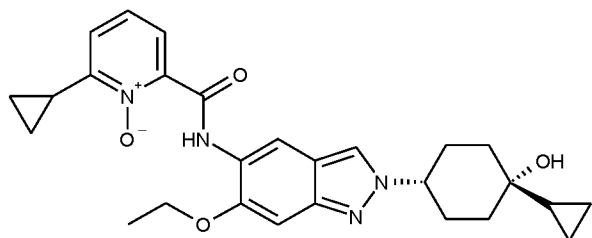




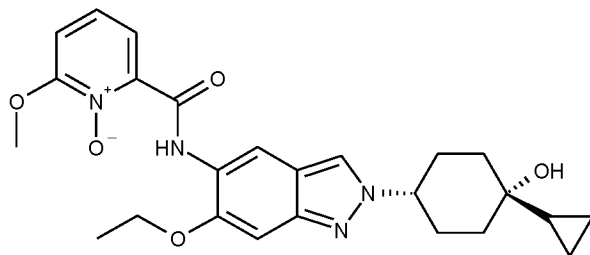
225



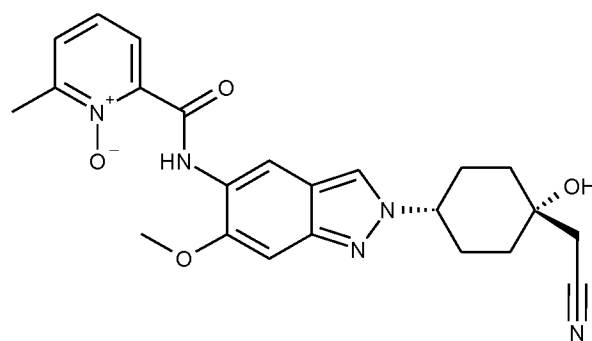
226



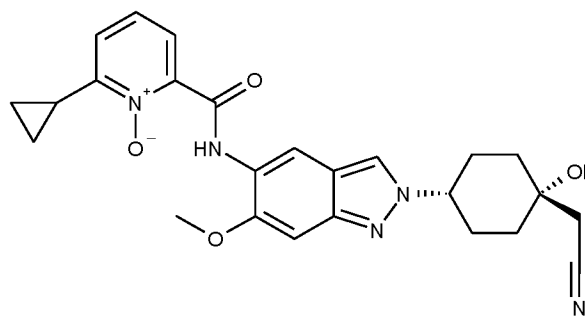
227



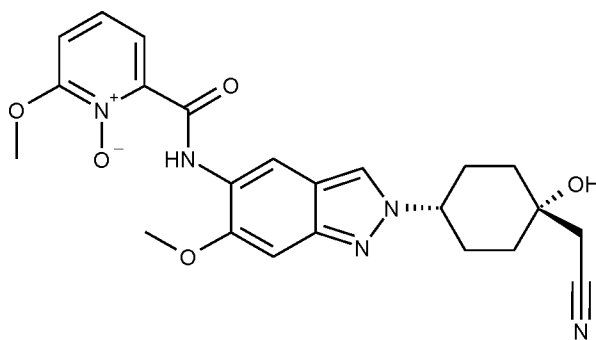
228



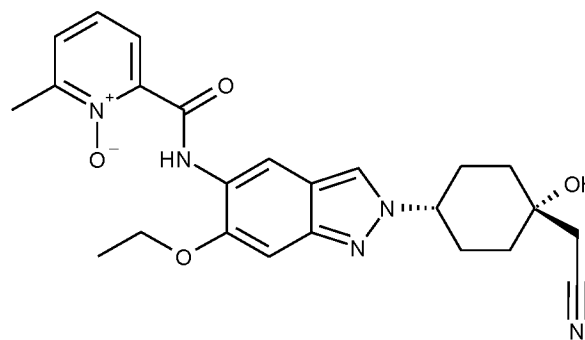
229



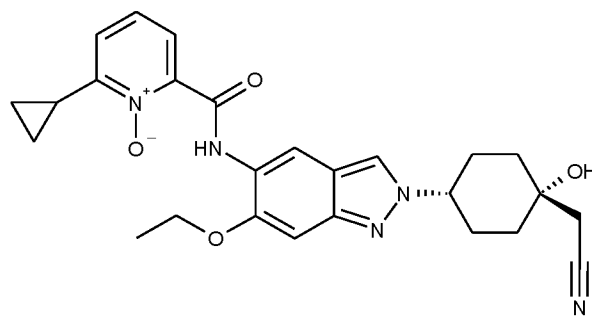
230



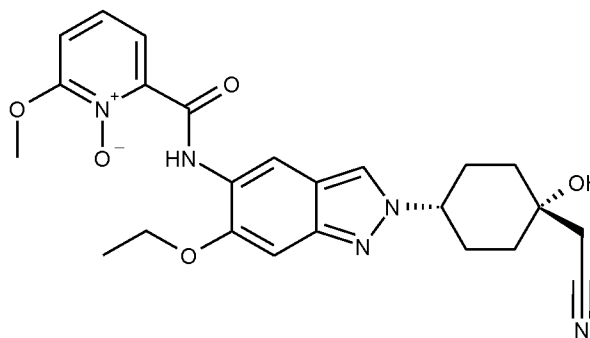
231



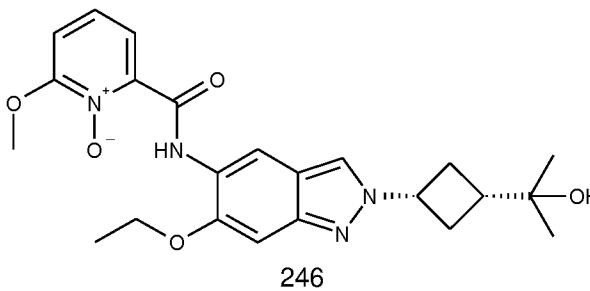
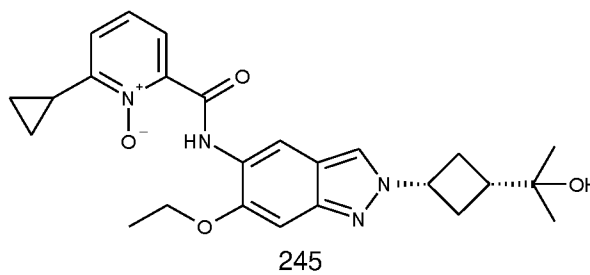
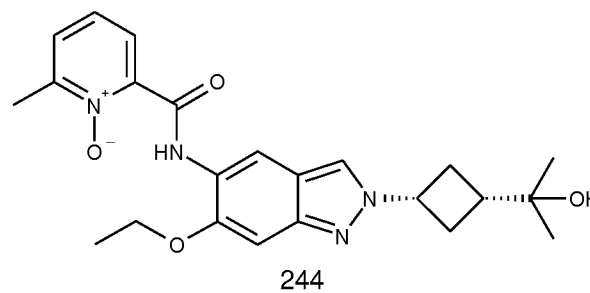
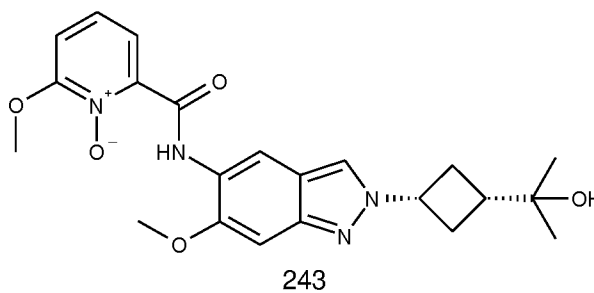
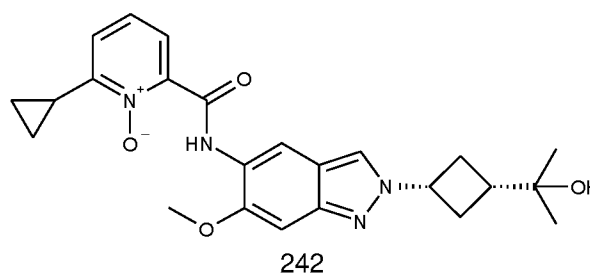
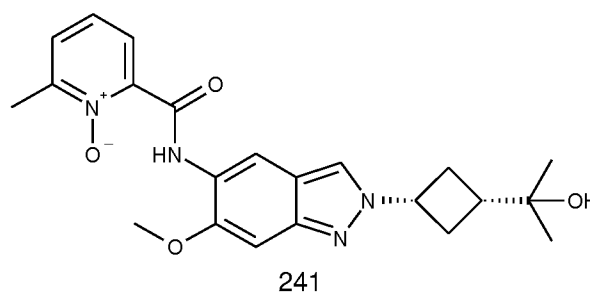
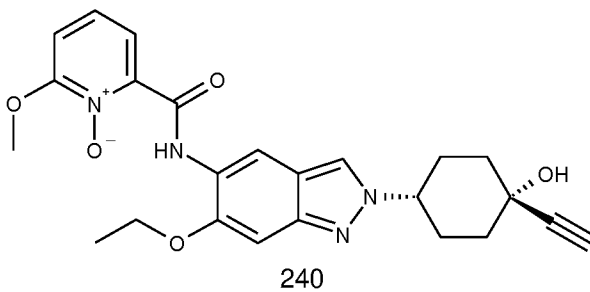
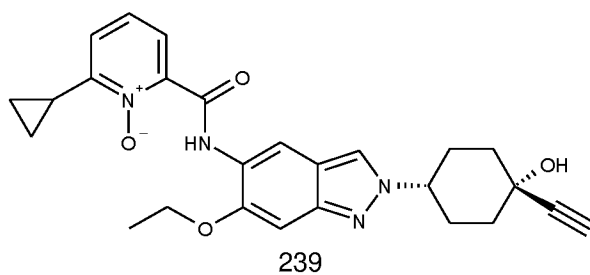
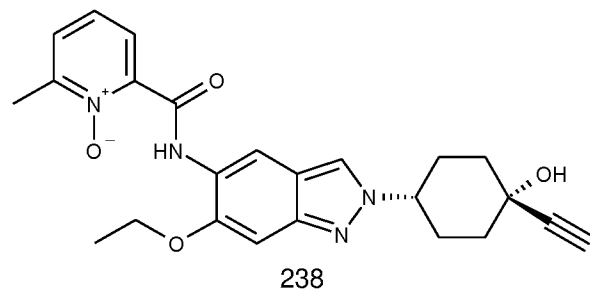
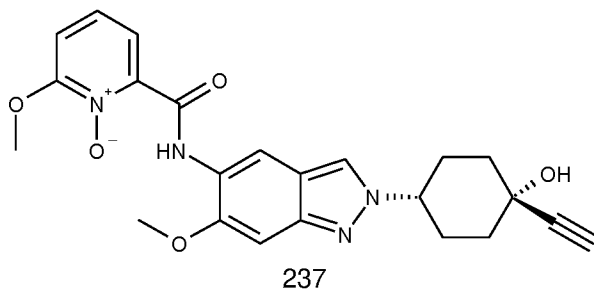
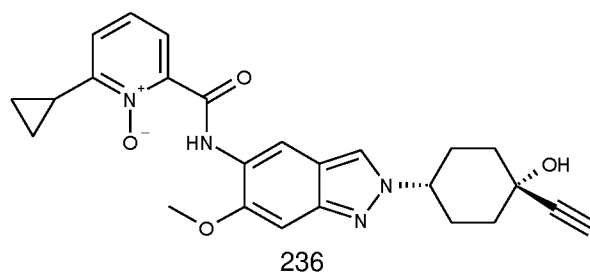
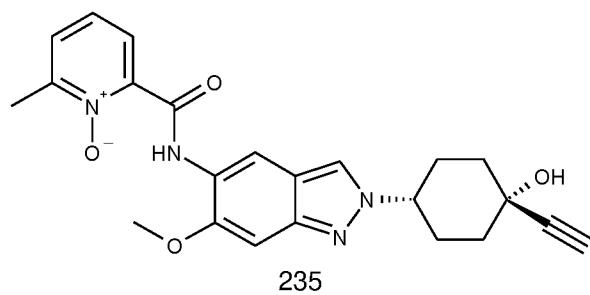
232

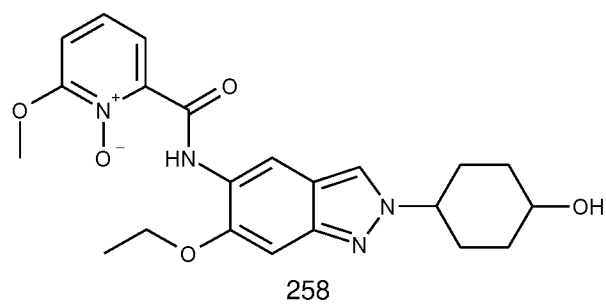
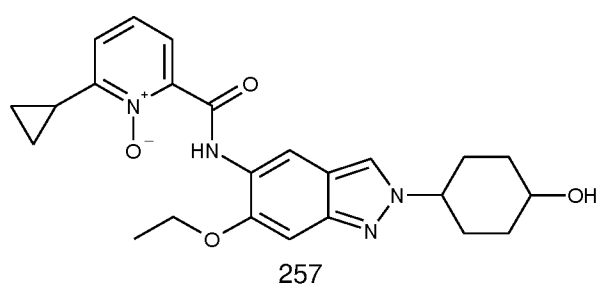
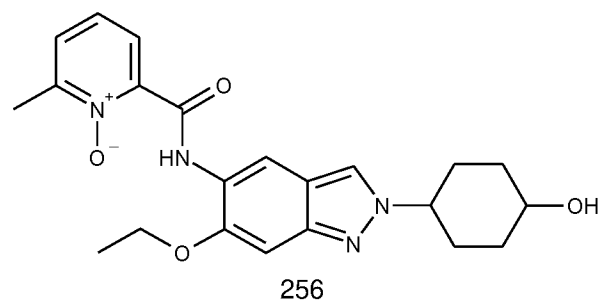
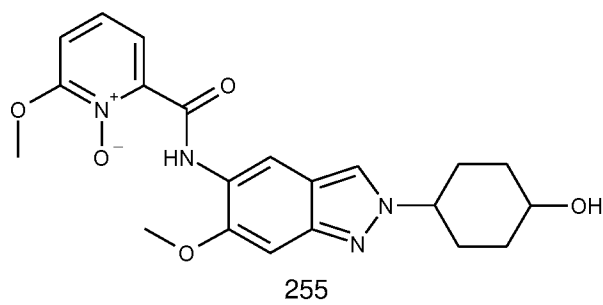
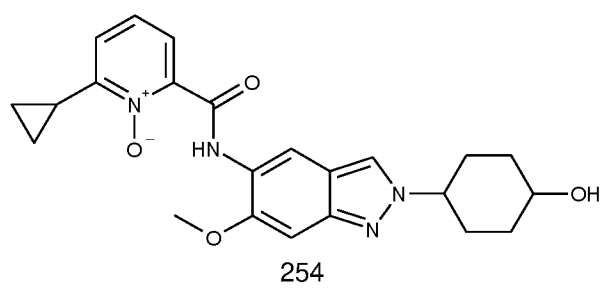
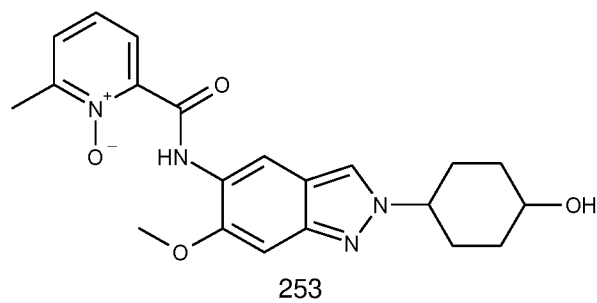
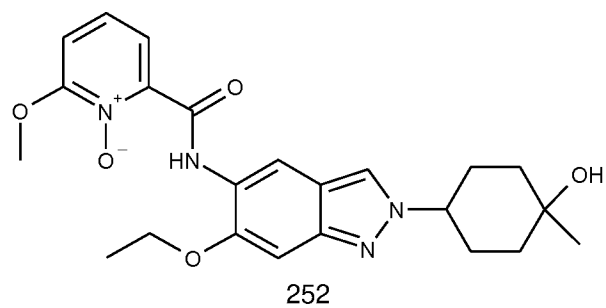
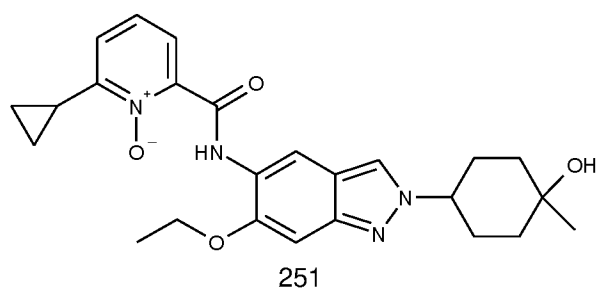
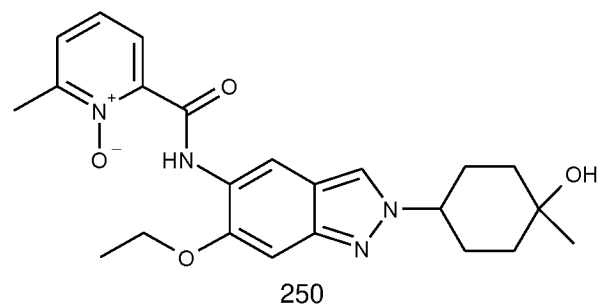
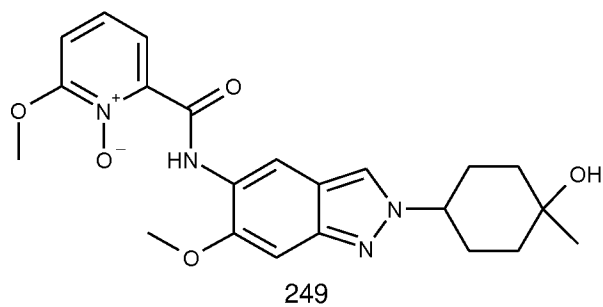
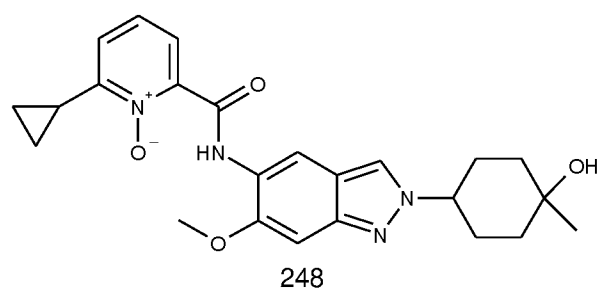
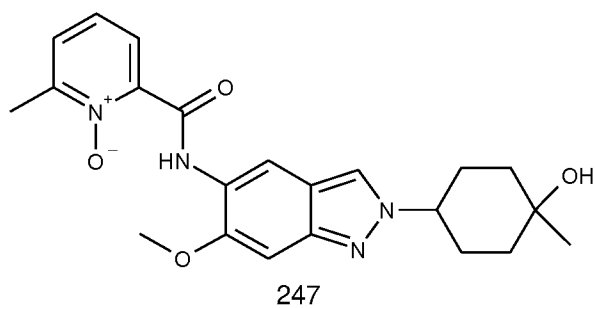


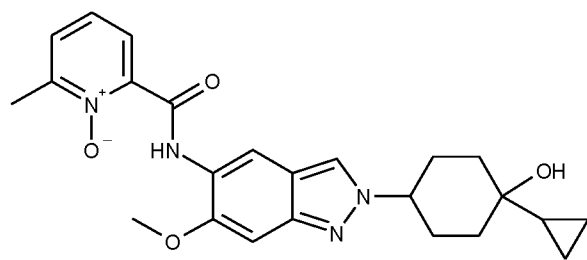
233



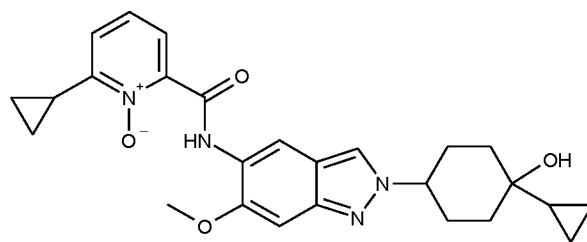
234



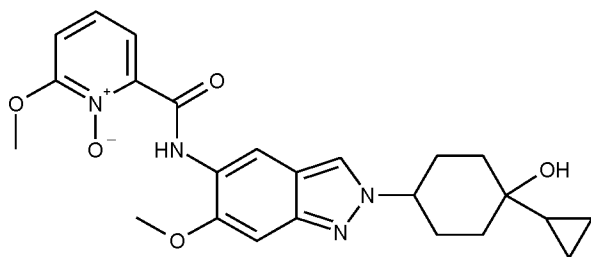




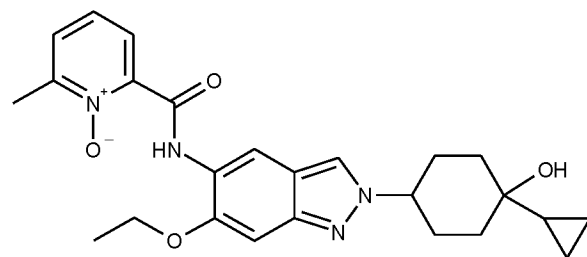
259



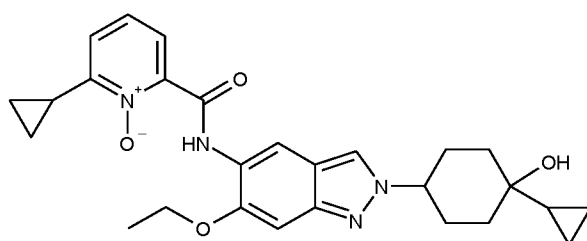
260



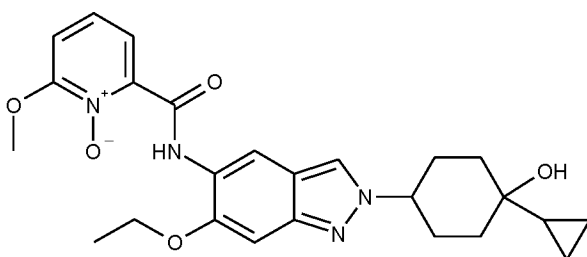
261



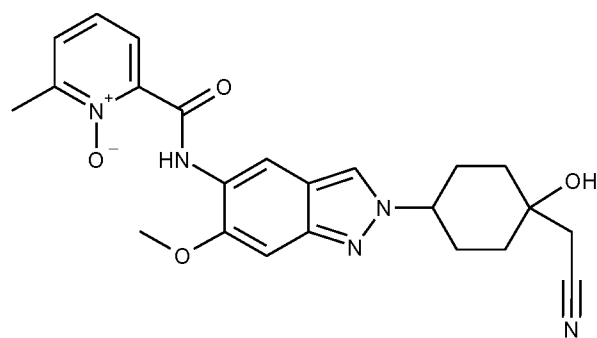
262



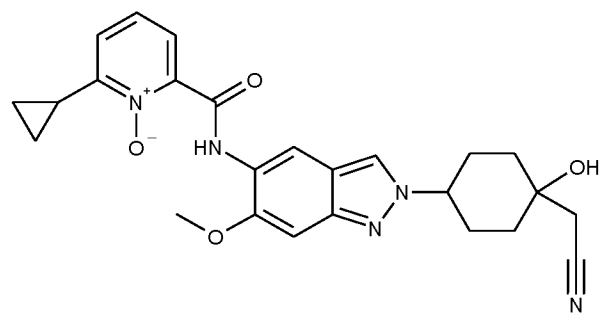
263



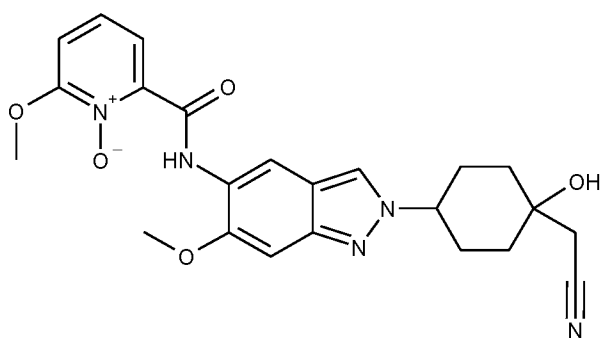
264



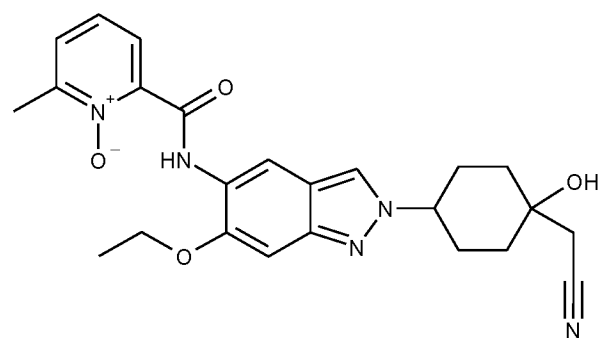
265



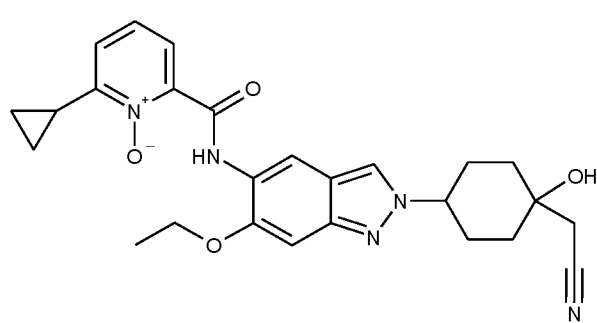
266



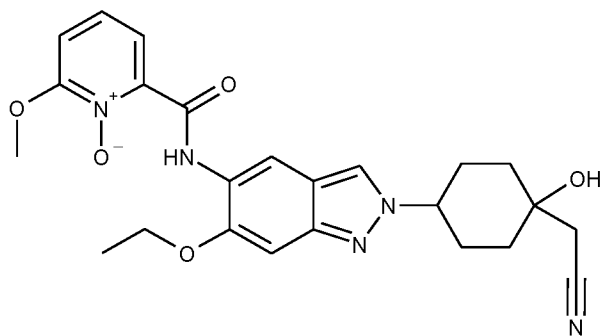
267



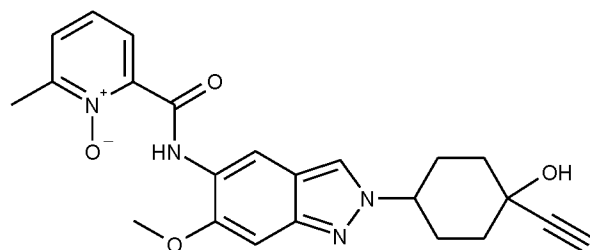
268



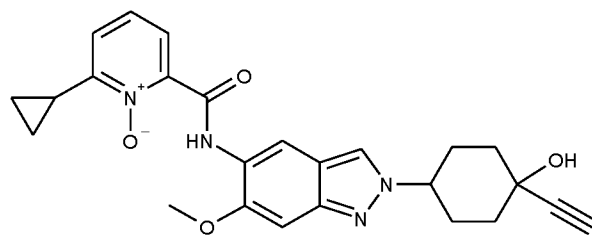
269



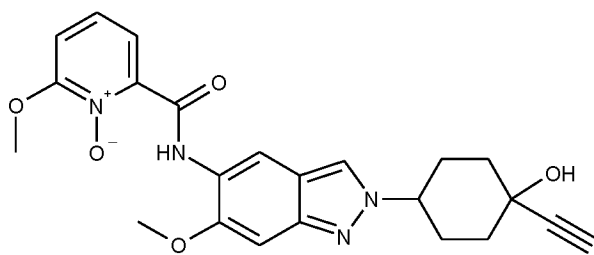
270



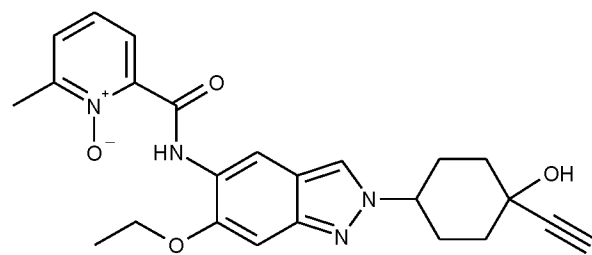
271



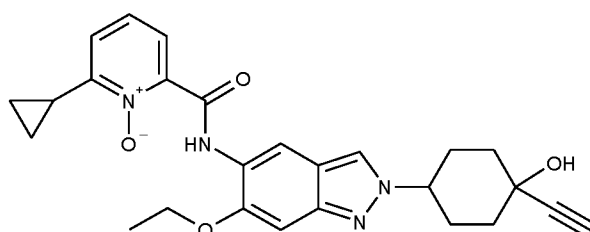
272



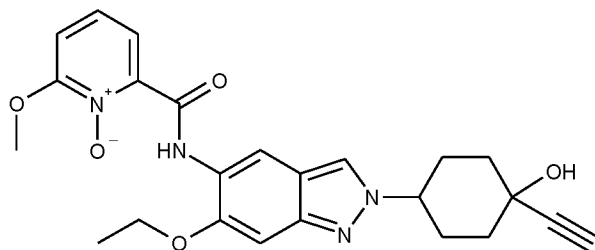
273



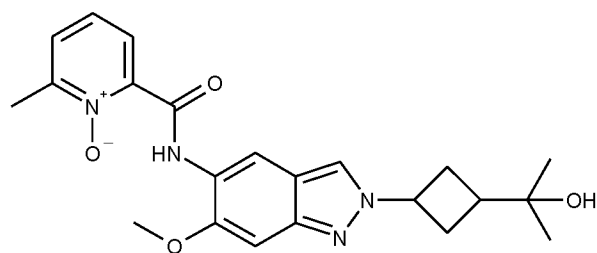
274



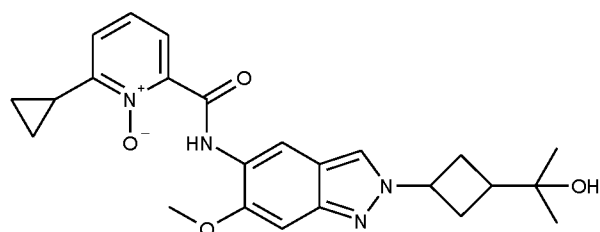
275



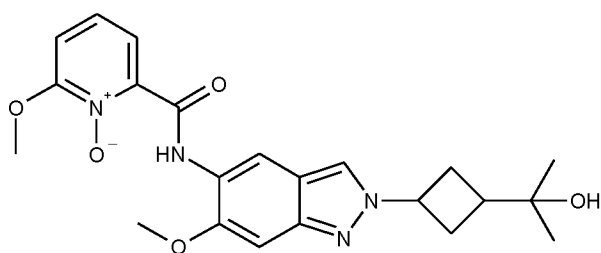
276



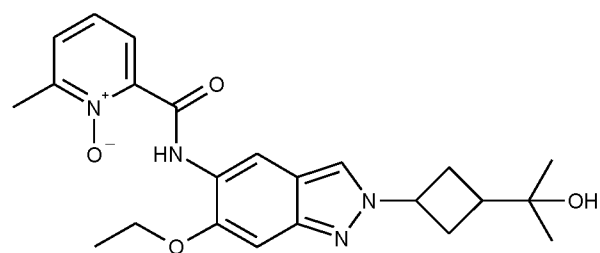
277



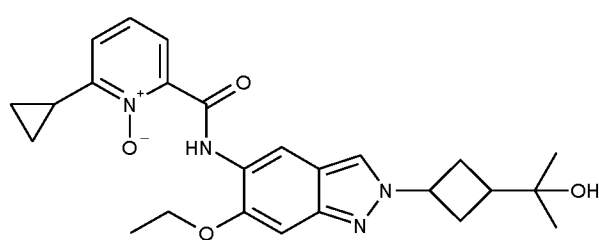
278



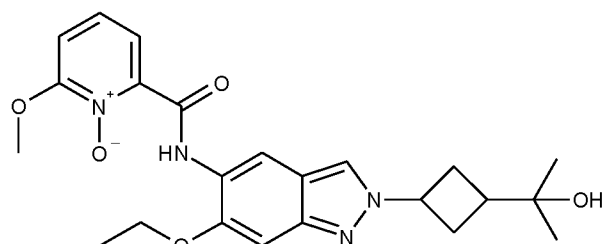
279



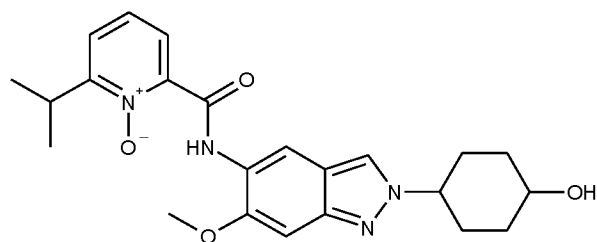
280



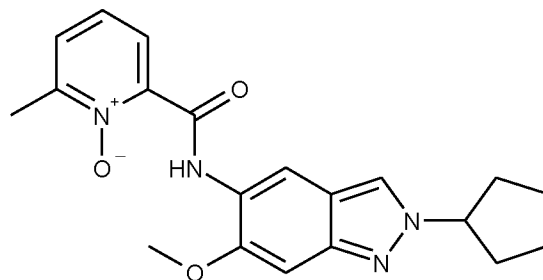
281



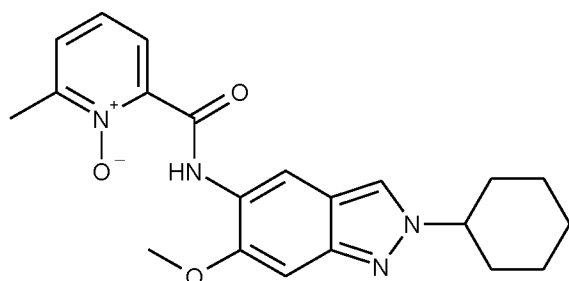
282



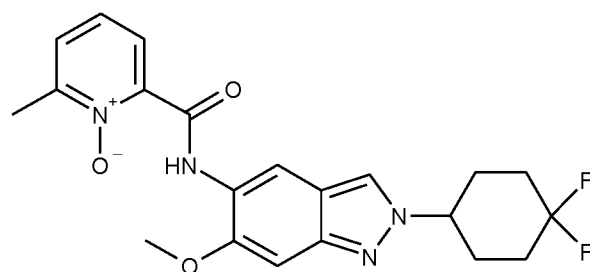
283



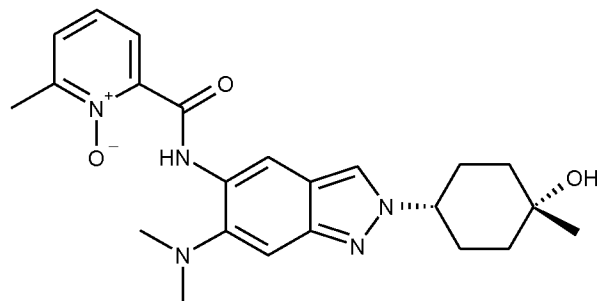
284



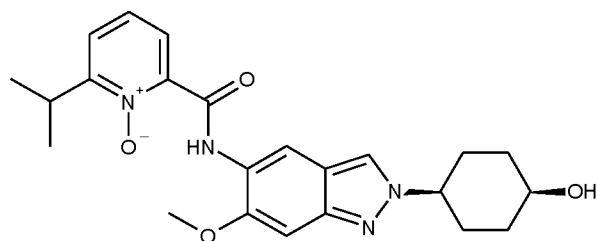
285



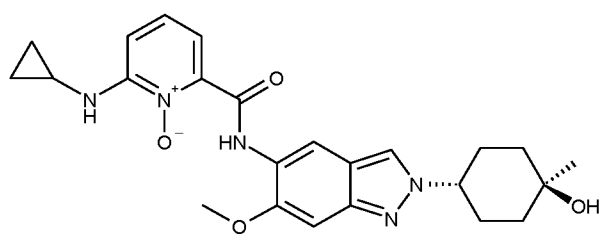
286



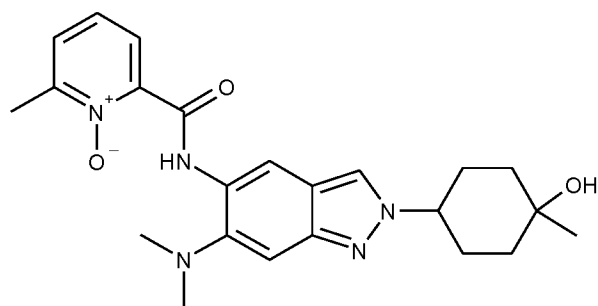
287



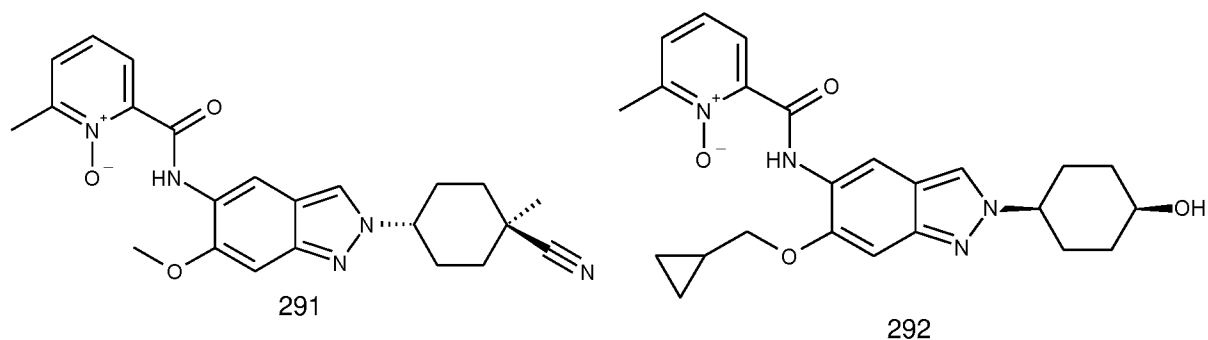
288



289



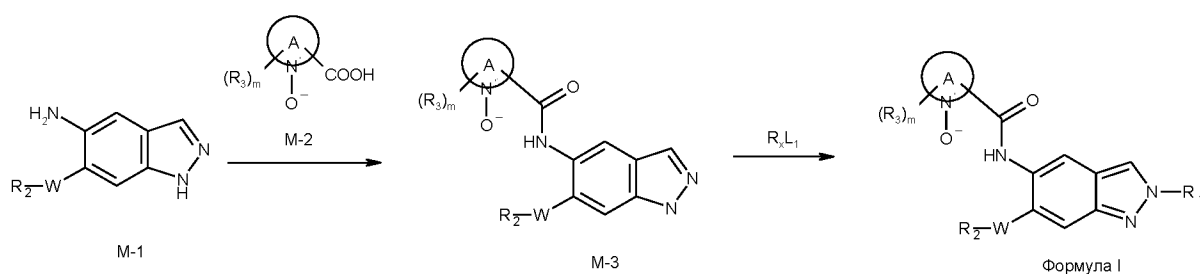
290



У даному винаході передбачений спосіб одержання сполуки формули I (у тому числі формул Ia – Ie) або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі, але спосіб одержання не обмежений способом, описаним нижче.

5

У деяких варіантах здійснення спосіб одержання може передбачати:

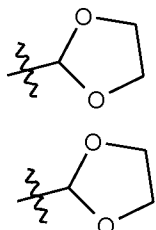


10

(a1) здійснення реакції M-1 із M-2 з одержанням M-3, при цьому реакцію можна проводити у присутності EDCI•HCl та піридину; і

(a2) здійснення реакції M-3 із R_xL_1 , де R_x вибраний із R_1 , і група R_1 містить гідроксил, при

цьому гідроксил заміщений



; де R_x являє собою групу R_1 , що містить гідроксил, при

цьому гідроксил заміщений

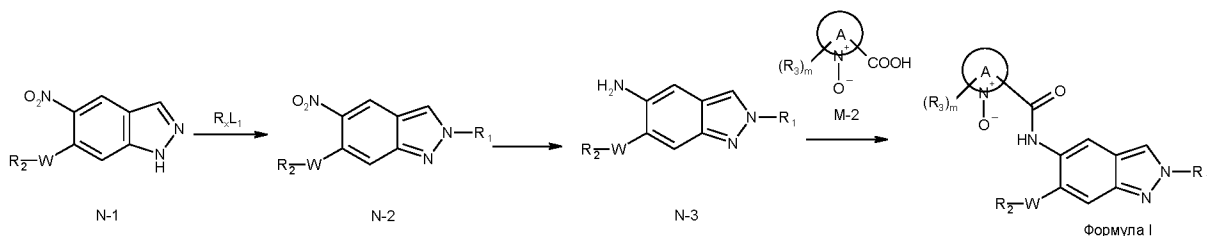
, реакцію необхідно проводити у присутності кислоти та відновника з одержанням сполуки формули I, де кислота може являти собою HCl, і відновник може являти собою борогідрид натрію;

15

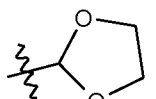
R_1 , R_2 , R_3 , m та W у наведених вище стадіях визначені у формулі I, L_1 являє собою групу, що відходить, і може бути вибраний із галогену та -OTs.

У деяких варіантах здійснення спосіб одержання може передбачати:

20

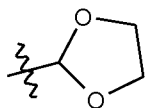


(b1) здійснення реакції N-1 із R_xL_1 , де R_x вибраний із R_1 , і група R_1 містить гідроксил, при



цьому гідроксил заміщений

; де R_x являє собою групу R_1 , що містить гідроксил, при



цьому гідроксил заміщений , реакцію необхідно проводити у присутності кислоти та відновника з одержанням N-2, де кислота може являти собою HCl, і відновник може являти собою борогідрид натрію;

(b2) відновлення N-2, одержаного на вказаній вище стадії, з одержанням N-3, де відновник може являти собою Pd/C; і

(b3) здійснення реакції N-3 із M-2 з одержанням сполуки формули I,

R₁, R₂, R₃, m та W у наведених вище стадіях визначені у формулі I, L₁ являє собою групу, що відходить, і може бути вибраний із галогену та -OTs.

У даному винаході додатково передбачена фармацевтична композиція, що містить сполуку формули I або її стереоізомер, рацемат, таутомер, ізотопно мічену сполуку, проліки на її основі або її фармацевтично прийнятну сіль, розкриті у даному документі.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція, розкрита у даному документі, додатково містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі, розкритих у даному документі, та фармацевтично прийнятний носій.

У даному винаході додатково передбачене застосування сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні інгібітора IRAK.

У даному винаході додатково передбачене застосування сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні лікарського препарату для попередження та/або лікування захворювань або порушень, опосередкованих IRAK.

Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу, опосередковані IRAK захворювання або порушення вибрані з пухлин, подагри, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, інфаркту міокарда, сепсису, запального захворювання кишечника, астми, алергії тощо.

У даному винаході додатково передбачене застосування сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі в одержанні лікарського препарату для попередження та/або лікування захворювань або порушень, асоційованих із кіназою, асоційованою з рецептором інтерлейкіну-1.

У даному винаході додатково передбачений спосіб попередження та/або лікування опосередкованих IRAK захворювань або порушень, який передбачає введення індивіду, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення IRAK являє собою кіназу, асоційовану з IRAK4.

У даному винаході додатково передбачений спосіб попередження та/або лікування захворювань, асоційованих із рецептором інтерлейкіну-1, який передбачає введення індивіду, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її стереоізомера, рацемату, таутомеру, ізотопно міченої сполуки, проліків на її основі або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції.

Відповідно до одного варіанту здійснення даного винаходу, захворювання або порушення, асоційовані з кіназою, асоційованою з рецептором інтерлейкіну-1, вибрані з пухлин, подагри, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, інфаркту міокарда, сепсису, запального захворювання кишечника, астми, ревматоїдного артриту, сепсису, аутоімунного захворювання, алергії тощо.

Спосіб за даним винаходом може передбачати введення сполук, розкритих у даному документі, окремо або в комбінації з одним або більше іншими хіміотерапевтичними засобами. Декілька лікарських засобів можуть вводитися одночасно або послідовно.

Визначення та скорочення термінів

Якщо не вказано інше, визначення груп та термінів, описаних в описі та формулі винаходу даної заявки, у тому числі їх визначення, наведені як приклади, ілюстративні визначення, переважні визначення, визначення, наведені в таблицях, визначення конкретних сполук у прикладах тощо, можуть бути довільно об'єднані та включені один в одного. Визначення груп та структур сполук у таких комбінаціях та включеннях будуть знаходитись у межах обсягу даного опису.

Якщо числовий діапазон, визначений «цілим числом», вказується в описі та формулі винаходу даної заявки, його потрібно розуміти як такий, що вказує як кінцеві точки діапазону, так і кожне ціле число в межах діапазону. Наприклад, «ціле число від 0 до 6» слід розуміти як таке, що включає кожне ціле число із 0, 1, 2, 3, 4, 5 та 6. Термін «більше» означає три або

більше.
«Необов'язково заміщений замісником», описаний в даному документі, охоплює як незаміщений, так і заміщений одним або більше замісниками, наприклад, «необов'язково заміщений одним, двома або більше R» означає, що він може не бути заміщеним (незаміщений) одним R або бути заміщеним одним, двома або більше R.

Термін «галоген» означає F, Cl, Br та I. Іншими словами, F, Cl, Br та I можуть бути описані як «галоген» в описі.

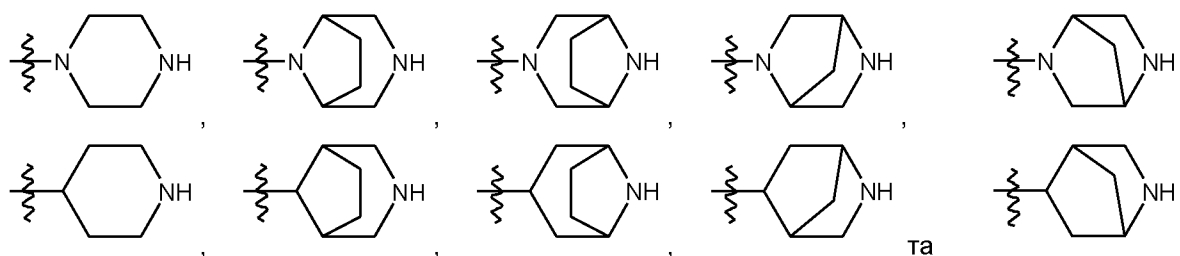
Термін «аліфатичний гідрокарбін» включає насичені або ненасичені та лінійні або розгалужені або циклічні гідрокарбильні групи. Аліфатичний гідрокарбін може бути вибраний із алкілу, алкенілу, алкінілу тощо, переважно містить 1-12 або 1-10 атомів вуглецю і більш переважно 1-6 атомів вуглецю, і зокрема може включати без обмеження наступні групи: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 1-етилетеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метил-1-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-пентеніл, 1-гексеніл, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 1-метил-2-пропініл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 1-гексиніл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил;

«аліфатичний гідрокарбін» може необов'язково містити один, два або більше гетероатомів (що може тлумачитися як необов'язкова вставка гетероатомів у будь-який зв'язок C-C та зв'язок C-H аліфатичного гідрокарбілу). Придатні гетероатоми будуть очевидні фахівцям у даній галузі техніки та включають, наприклад, сірку, азот, кисень, фосфор та кремній. Аліфатичний гідрокарбін, що містить гетероатоми, може бути вибраний із наступних груп: аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілокси, аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілітію, аліфатичний-(C₁-C₆)гідрокарбілокси-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу, аліфатичний-(C₁-C₆)гідрокарбілітію-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу, аліфатичний-N-(C₁-C₃)гідрокарбіламіно-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу та аліфатичний-N,N-ди-(C₁-C₃)гідрокарбіламіно-аліфатичного (C₁-C₆)гідрокарбілу, наприклад, метокси, етокси, пропокси, бутокси, пентокси, метоксиметилу, етоксиметилу, пропоксиметилу, метоксиетилу, етоксиетилу, пропоксиетилу, метоксипропілу, етоксипропілу, пропоксипропілу, N-метиламінометилу, N-метиламіноетилу, N-етиламіноетилу, N,N-диметиламінометилу, N,N-диметиламіноетилу та N,N-діетиламіноетилу; «аліфатичні гідрокарбильні» фрагменти, що містяться в інших групах, визначені вище.

Термін «C₃₋₁₂циклоалкіл» означає насичене або ненасичене одновалентне моноциклічне або біциклічне вуглеводневе кільце, що містить 3-12 атомів вуглецю, і переважно являє собою «C₃₋₁₀циклоалкіл». Термін «C₃₋₁₀циклоалкіл» означає насичене одновалентне моноциклічне або біциклічне вуглеводневе кільце, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. C₃₋₁₀циклоалкіл може являти собою моноциклічний гідрокарбін, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл або циклодецил, або може являти собою біциклічний гідрокарбін, такий як декагідронафталінове кільце.

Термін «3-12-членний гетероцикліл» означає насичене або ненасичене одновалентне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить 1-5 гетероатомів, незалежно вибраних із N, O та S. Групи, що містять гетероатоми, не є ароматичними, і 3-12-членний гетероцикліл переважно являє собою «3-10-членний гетероцикліл». Термін «3-10-членний гетероцикліл» означає насичене одновалентне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить 1-5, переважно 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S. Гетероцикліл може бути приєднаний до іншої частини молекули за допомогою будь-якого з атомів вуглецю або атома азоту (якщо він наявний). Зокрема, гетероцикліл може включати без обмеження 4-членні кільця, такі як азетидиніл або оксетаніл; 5-членні кільця, такі як тетрагідрофурил, тетрагідротієніл, діоксоліл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл або піролініл; 6-членні кільця, такі як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл або тритіаніл; або 7-членні кільця, такі як діазепаніл. Необов'язково гетероцикліл може бути конденсований з бензогрупою. Гетероцикліл може бути біциклічним, як, наприклад, без обмеження 5,5-членне кільце, таке як гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ільне кільце, або 5,6-членне біциклічне кільце, таке як гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ільне кільце. Кільце, що містить атоми азоту, може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або більше подвійних зв'язків, як, наприклад, без обмеження 2,5-дигідро-1H-піроліл, 4H-[1,3,4]тіадіазиніл, 4,5-дигідрооксазоліл або 4H-[1,4]тіазиніл, або воно може бути конденсоване з бензогрупою, як, наприклад, без обмеження дигідроізохінолініл. Відповідно до даного винаходу, 3-12-членний гетероцикліл може

бути додатково вибраний із наступних груп:



та

Термін «C₆₋₂₀арил» переважно означає ароматичне або частково ароматичне моноциклічне, біциклічне або трициклічне одновалентне вуглеводневе кільце, що містить 6-20 атомів вуглецю, і переважно являє собою «C₆₋₁₄арил». Термін «C₆₋₁₄арил» переважно означає ароматичне або частково ароматичне одновалентне моноциклічне, біциклічне або трициклічне вуглеводневе кільце, що містить 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю («C₆₋₁₄арил»), зокрема кільце, що містить 6 атомів вуглецю («C₆арил»), таке як феніл або біфеніл, кільце, що містить 9 атомів вуглецю («C₉арил»), таке як інданіл або інденіл, кільце, що містить 10 атомів вуглецю («C₁₀арил»), таке як тетрагідронафтил, дигідронафтил або нафтил, кільце, що містить 13 атомів вуглецю («C₁₃арил»), таке як флуореніл, або кільце, що містить 14 атомів вуглецю («C₁₄арил»), таке як антраценіл.

Термін «5-14-членний гетероарил» означає ароматичне одновалентне моноциклічне, біциклічне або трициклічне кільце, яке містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів у кільці, зокрема, 5, 6, 9 або 10 атомів вуглецю, містить 1-5, переважно 1-3 гетероатома, незалежно вибрані з N, O та S, і може бути конденсований із бензогрупою у кожному випадку. Зокрема, гетероарил вибраний із тієнілу, фурилу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4Н-піразолілу тощо та їх бензопохідних, таких як бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл та ізоіндоліл; або піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу тощо та їх бензопохідних, таких як хіноліл, хіназолініл та ізохіноліл; або азоцинілу, індолізинілу, пуринілу тощо та їх бензопохідних; або цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтиридинілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу тощо.

Якщо не вказано інше, гетероцикліл або гетероарил включають всі їхні можливі ізомерні форми, наприклад, його позиційні ізомери. Відповідно, для деяких ілюстративних необмежувальних прикладів піридиніл або піридинілен включає піридин-2-іл, піридинілен-2-іл, піридин-3-іл, піридинілен-3-іл, піридин-4-іл та піридинілен-4-іл; тієніл або тієнілен включає тієн-2-іл, тієн-2-ілен, тієн-3-іл та тієн-3-ілен.

«3-12-членний гетероцикліл» та «5-14-членний гетероарил», розкриті у даному документі, можуть додатково включати 5-12-членний гетероцикліл або 5-14-членний гетероарил, що містить N, тобто 5-12-членний гетероцикліл або 5-14-членний гетероарил, що містить N, може бути вибраний із відповідних груп, визначених для «3-12-членного гетероциклілу» та «5-14-членного гетероарилу».

Відповідно до структури, сполуки, розкриті у даному документі, можуть бути хіральними та, отже, можуть існувати в різних енантіомерних формах. Отже, такі сполуки можуть існувати у рацемічній або оптично активній формі. Сполуки, розкриті у даному документі, або їхні проміжні сполуки можуть бути розділені на енантіомери за допомогою хімічних або фізичних способів, загальновідомих фахівцям у даній галузі техніки, або застосовуватися у даній формі для синтезу. У випадку рацемічних амінів діастереоізомери одержують із сумішей шляхом проведення реакції з оптично активними засобами для розділення. Приклади придатних засобів для розділення являють собою оптично активні кислоти, такі як R- або S-винна кислота, діацетилвинна кислота, дибензоілвинна кислота, мигдальна кислота, яблучна кислота, молочна кислота, придатні амінокислоти з захисною групою при атомі N (наприклад, N-бензоілпролін або N-бензолсульфонілпролін) або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти. Енантіомерне розділення за допомогою хроматографії можна переважно проводити за допомогою оптично активних засобів для розділення, таких як динітробензоілфенілгліцин, триацетат целюлози або інші вуглеводневі похідні або хірально дериватизовані метакрилатні полімери, іммобілізовані на силікагелі. Придатні елюенти для даної мети являють собою суміші розчинника, що містить воду або спирт, наприклад, гексан/ізопропанол/ацетонітрил.

Фармацевтично прийнятна сіль може являти собою, наприклад, солі приєднання кислоти

сполук, розкритих у даному документі, що містять атом азоту у ланцюгу або кільце з достатньою основністю, наприклад, солі приєднання кислоти, утворені з наступними неорганічними кислотами: хлористоводнева кислота, фтористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, піросірчана кислота, фосфорна кислота або азотна кислота; гідросульфати; або солі приєднання кислоти з наступними органічними кислотами: мурашина кислота, оцтова кислота, ацетооцтова кислота, піровиноградна кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота, гексанова кислота, гептанова кислота, ундеканова кислота, лауринова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, камфорна кислота, корична кислота, циклопентанпропіонова кислота, диглюконова кислота, 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота, ніотинова кислота, памова кислота, пектинова кислота, пероксисірчана кислота, 3-фенілпропіонова кислота, пікринова кислота, півалева кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, ітаконова кислота, сульфамінова кислота, трифторметансульфонова кислота, додецилсірчана кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, нафталіндисульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, лимонна кислота, винна кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, D-глюконова кислота, мигдальна кислота, аскорбінова кислота, глюкогептанова кислота, гліцєрофосфорна кислота, аспарагінова кислота, сульфосаліцилова кислота, гемісірчана кислота або тіоціанова кислота.

Крім того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук, розкритих у даному документі, що мають достатні кислотні властивості, являє собою сіль лужного металу (наприклад, сіль натрію або сіль калію), сіль лужноземельного металу (наприклад, сіль кальцію або сіль магнію), сіль амонію або сіль, утворену з органічною основою, яка забезпечує фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль, утворену з іоном натрію, іоном калію, N-метилглюкаміном, диметилглюкаміном, етилглюкаміном, лізином, дициклогексиламіном, 1,6-гександіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, меглюміном, саркозином, серином, тригідроксиметиламінометаном, амінопропандіолом або 1-аміно-2,3,4-бутантриолом. Як приклад, фармацевтично прийнятні солі включають солі, утворені групою -COOH з наступними сполуками: іоном натрію, іоном калію, іоном кальцію, іоном магнію, N-метилглюкаміном, диметилглюкаміном, етилглюкаміном, лізином, дициклогексиламіном, 1,6-гександіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, меглюміном, саркозином, серином, тригідроксиметиламінометаном, амінопропандіолом або 1-аміно-2,3,4-бутантриолом.

Крім того, основні групи, що містять азот, можуть бути кватернізовані за допомогою наступних засобів: нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, броміди та йодиди; діалкілсульфати, такі як диметилсульфат, діетилсульфат, дибутилсульфат та дипентилсульфат; довголанцюгові галогеніди, такі як децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, броміди та йодиди; та аралкілгалогеніди, такі як бензил- та фенетилброміди. Як приклад, фармацевтично прийнятні солі включають гідрохлорид, сульфат, нітрат, бісульфат, гідробромід, ацетат, оксалат, цитрат, мезилат, форміат, меглюмін тощо.

Оскільки сполуки, розкриті у даному документі, містять декілька солетворних ділянок, "фармацевтично прийнятна сіль" включає не лише сіль, утворену в 1 солетворній ділянці сполук, розкритих у даному документі, але також солі, утворені в 2, 3 або всіх її солетворних ділянках. Для даної мети молярне співвідношення сполуки формули I та іону радикалу (аніону) кислоти або катіону основи, необхідне для утворення солі, може змінюватися в широкому діапазоні, та може становити, наприклад, від 4:1 до 1:4, як, наприклад, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 та 1:3.

Відповідно до даного винаходу, фармацевтично прийнятні аніони включають аніони, вибрані з тих аніонів, які утворені шляхом іонізації неорганічних або органічних кислот. «Неорганічна кислота» включає без обмеження хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, піросірчану кислоту, фосфорну кислоту або азотну кислоту. «Органічна кислота» включає без обмеження мурашину кислоту, оцтову кислоту, ацетооцтову кислоту, піровиноградну кислоту, трифтороцтову кислоту, пропіонову кислоту, масляну кислоту, гексанову кислоту, гептанову кислоту, ундеканову кислоту, лауринову кислоту, бензойну кислоту, саліцилову кислоту, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойну кислоту, камфорну кислоту, коричну кислоту, циклопентанпропіонову кислоту, диглюконову кислоту, 3-гідрокси-2-нафтоїну кислоту, ніотинову кислоту, памову кислоту, пектинову кислоту, пероксисірчану кислоту, 3-фенілпропіонову кислоту, пікринову кислоту, півалева кислоту, 2-гідроксietансульфонову кислоту, ітаконову кислоту, сульфамінову кислоту, трифторметансульфонову кислоту,

додецилсірчану кислоту, етансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, 2-нафталінсульфонову кислоту, нафталіндисульфонову кислоту, камфорсульфонову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту, стеаринову кислоту, молочну кислоту, щавлеву кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, яблучну кислоту, адипінову кислоту, альпінову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, D-глюконову кислоту, мигдальну кислоту, аскорбінову кислоту, глюкогептанову кислоту, гліцерофосфорну кислоту, аспарагінову кислоту, сульфосаліцилову кислоту, гемісірчану кислоту або тіоціанову кислоту.

Відповідно до положення та природи різних замісників, сполуки, розкриті у даному документі, також можуть містити один або більше центрів асиметрії. Асиметричні атоми вуглецю можуть існувати або в (R)-, або (S)-конфігурації. Якщо присутній лише один центр асиметрії, утворюється рацемічна суміш, а якщо присутні декілька центрів асиметрії, утворюється діастереоізомерна суміш. У деяких випадках асиметрія також може існувати через утруднене обертання навколо конкретного зв'язку, наприклад, два заміщених ароматичні кільця конкретної сполуки, зв'язані за допомогою центрального зв'язку, можуть бути асиметричними. Крім того, замісники можуть існувати у цис- або транс-ізомерних формах.

Сполуки, розкриті у даному документі, також включають всі їхні можливі стереоізомери або у формі окремого стереоізомера, або у формі будь-якої суміші стереоізомерів (наприклад, R- або S-ізомери, або E- або Z-ізомери) у будь-якій пропорції. Окремі стереоізомери (наприклад, окремі енантіомери або окремі діастереоізомери) сполук, розкритих у даному документі, можуть бути відділені за допомогою будь-якого придатного способу з попереднього рівня техніки (наприклад, хроматографії, зокрема, наприклад, хіральної хроматографії).

Термін «таутомер» означає функціональні ізомери, одержані в результаті швидкого переміщення атома в молекулі між двома положеннями. Сполуки, розкриті у даному документі, можуть проявлять таутомерію. Таутомерні сполуки можуть існувати у двох або більше взаємоперетворюваних формах. Прототропні таутомери одержують в результаті міграції ковалентно зв'язаного атома водню між двома атомами. Таутомери загалом існують у рівноважній формі. Спроби відділити окремий таутомер зазвичай призводять до утворення суміші, фізико-хімічні властивості якої відповідають таким для суміші сполук. Положення рівноваги залежить від хімічних властивостей молекули. Наприклад, у багатьох аліфатичних альдегідів та кетонів, таких як ацетальдегід, переважає кето-форма; тоді як у фенолі переважає енольна форма. Даний винахід включає всі таутомерні форми сполуки.

У даному винаході передбачені сполуки також включають ізотопно мічені сполуки, які ідентичні сполуці формули I, але містять один або більше атомів, заміщених атомами з атомною масою або масовим числом, відмінними від атомної маси або масового числа атомів, що зазвичай трапляються у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки, розкриті у даному документі, включають ізотопи H, C, N, O, S, F та Cl, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl . Сполука, або проліки на її основі, або її фармацевтично прийнятні солі, що містять вищевказані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, знаходяться у межах обсягу даного винаходу. Певні ізотопно мічені сполуки, розкриті у даному документі, наприклад, сполуки, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , є застосовними в аналізах розподілення лікарського засобу та/або субстрату у тканинах. Ізотопи тритію (тобто ^3H) та вуглецю-14 (тобто ^{14}C) є особливо переважними внаслідок простоти їх одержання та виявлення. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може забезпечувати певні терапевтичні переваги (наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або зменшену дозу), спричинені більшою метаболічною стабільністю, і тому вони можуть бути переважними у деяких обставинах. Сполуки, розкриті у даному документі, що є заявленими, можуть бути конкретно обмежені заміщенням дейтерієм або тритієм. Крім того, відсутність окремого опису водню у заміснику як позначення дейтерію або тритію не означає, що дейтерій або тритій виключені, натомість дейтерій або тритій також можуть бути включені.

Термін «ефективна кількість» або «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполук, розкритих у даному документі, достатню для здійснення передбаченого застосування, у тому числі без обмеження лікування захворювання, визначеного нижче. Терапевтично ефективна кількість може змінюватись залежно від наступних факторів: передбаченого застосування (*in vitro* або *in vivo*) або суб'єкта та захворювань або станів, що підлягають лікуванню, такі як вага та вік суб'єкта, тяжкість захворювань або станів та спосіб введення, що може бути легко визначено фахівцем середньої кваліфікації у даній галузі техніки. Конкретне дозування буде змінюватись залежно від наступних факторів: конкретної вибраної сполуки, режиму дозування, якого будуть дотримуватись, чи будуть вводити у комбінації з іншими сполуками, схеми введення, тканини, у яку буде здійснене введення, та застосованої фізичної

системи доставки.

Термін «допоміжна речовина» означає фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт. Приклади типів допоміжних речовин включають без обмеження зв'язувальні засоби, розпушувачі, змащувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, стабілізатори, наповнювачі, розріджувачі тощо. Допоміжні речовини здатні підвищувати характеристики щодо обробки фармацевтичного складу, тобто робити склад більш піддатливим до прямого пресування шляхом збільшення плинності та/або адгезивності. Приклади типових фармацевтично прийнятних носіїв, придатних для застосування у вказаних вище складах, включають сахариди, такі як лактоза, сахароза, маніт та сорбіт; види крохмалю, такі як кукурудзяний крохмаль, маніоковий крохмаль та картопляний крохмаль; целюлозу та її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза та метилцелюлоза; фосфати кальцію, такі як фосфат дикальцію та фосфат трикальцію; сульфат натрію; сульфат кальцію; полівінілпіролідон; полівініловий спирт; стеаринову кислоту; стеарат лужноземельного металу, такий як стеарат магнію та стеарат кальцію; рослинні олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, кунжутна олія, оливкова олія та кукурудзяна олія; жирні спирти та тверді речовини, одержані з гідролізу зернових, та інші нетоксичні сумісні допоміжні речовини, зазвичай доступні у фармацевтичних складах, такі як наповнювачі, зв'язувальні засоби, розпушувачі, буфери, консерванти, антиоксиданти, змащувальні речовини та фарбувальні речовини.

Термін «сольват» означає форми сполук, розкритих у даному документі, у яких комплекс утворюється шляхом координації сполуки у твердому або рідкому стані з молекулами розчинника. Гідрат являє собою конкретну форму сольвата, у якій координація відбувається із водою. У даному винаході переважний сольват являє собою гідрат. Крім того, фармацевтично прийнятні сольвати (гідрати) сполуки формули I, розкритої у даному документі, означають співкристали та клатрати, утворені із сполуки формули I та однієї або більше молекул води або інших розчинників у стехіометричних кількостях. Доступні розчинники для сольватів включають без обмеження воду, метанол, етанол, етиленгліколь та оцтову кислоту.

Термін «проліки», також відомий як «попередник лікарського засобу», означає сполуку, яка перетворюється *in vivo* на сполуку вказаної вище загальної формули або конкретну сполуку. Таке перетворення здійснюють шляхом гідролізу проліків у крові або шляхом ферментативного перетворення проліків на вихідну структуру у крові або тканині. Проліки, розкриті у даному документі, можуть являти собою естери, і в даному винаході естери, які можна застосовувати як проліки, включають фенілові естери, аліфатичні (C₁₋₂₄) естери, ацилоксиметилкові естери, карбонати, карбамати та естери амінокислот. Наприклад, сполуки, розкриті у даному документі, що містять гідроксил/карбоксил, можуть бути ацильовані з одержанням проліків. Інші проліки включають фосфатні естери, і такі фосфатні естери одержують фосфорилюванням гідроксилу у вихідній структурі.

Назви реагентів, що відповідають англійським скороченням назв реагентів

Англійські скорочення назв реагентів	Назви реагентів
m-CPBA	m-Хлорпероксибензойна кислота
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N,N-Діізопропілетиламін
DMF	N,N-Диметилформамід
HATU	Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
EDCI·HCl	Гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду
Py	Піридин
DMAP	4-Диметиламінопіридин
EA	Етилацетат
TsCl або TosCl	p-Толуолсульфонілхлорид
NMP	N-Метилпіролідін-2-он
PE	Петролейний етер
DAST	Трифторид діетиламіносірки

Корисні ефекти

1) У даному винаході передбачена сполука загальної формули I з новою структурою, і експерименти доводять, що сполука, розкрита у даному документі, демонструє значний інгібувальний ефект щодо активності IRAK4 та демонструє високий селективний інгібувальний ефект щодо активності IRAK4 відносно інших кіназ;

2) сполука, розкрита у даному документі, характеризується належною медичною безпекою, широкою застосовністю та низькою токсичністю, і експерименти доводять, що сполука за даним винаходом демонструє дуже низький ступінь інгібування hERG людини, не характеризується очевидним часозалежним інгібуванням CYP3A4 людини, демонструє помірний рівень зв'язування білка у плазмі крові людини, щурів і мишей, та має незначні відмінності у зв'язуванні для різних видів; натомість, сполуки, розкриті у даному документі, не мають очевидного інгібувального ефекту на 5 підтипів CYP людини;

3) сполука, розкрита у даному документі, демонструє значний інгібувальний ефект щодо вивільнення TNF- α у LPS-індукованих самиць мишей Balb/c;

4) сполука, розкрита у даному документі, характеризується належними фармакокінетичними характеристиками, демонструє винятковий ступінь взаємодії та час утримування у тваринах і характеризується придатним періодом напіввиведення та належною абсорбцією лікарського засобу.

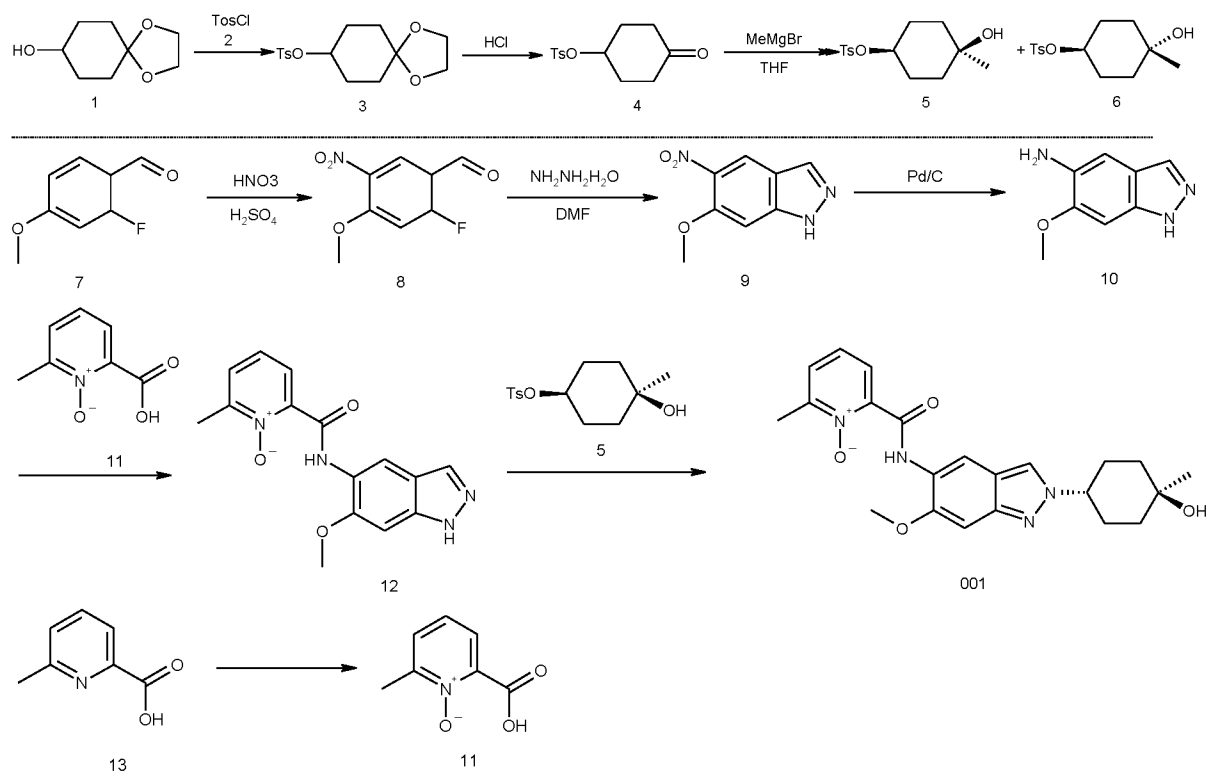
ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Технічна схема даного винаходу буде додатково докладно проілюстрована з посиланням на наступні конкретні приклади. Слід розуміти, що наступні приклади є лише приблизною ілюстрацією та поясненням даного винаходу, та не повинні тлумачитись як такі, що обмежують обсяг захисту даного винаходу. Усі застосовувані на практиці методики, що ґрунтуються на вищевказаному вмісті даного опису, знаходяться в межах обсягу захисту даного винаходу.

Якщо не вказано інше, всі вихідні матеріали та реагенти, використовувані в наступних прикладах, є комерційно доступними продуктами, або їх можна одержувати відомими способами.

ПРИКЛАД 1. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 001

Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Послідовно додавали DMAP (42,5 г), сполуку 2 (63,4 г) та триетиламін (63,9 г) у розчин сполуки 1 (50 г) в дихлорметані (500 мл) при 15 °C. Реакційну систему перемішували при 25 °C протягом 18 год. У реакційний розчин додавали дихлорметан (200 мл) і розчин промивали водою (300 мл $\times$ 2) та 1 М розчином хлористоводневої кислоти (300 мл $\times$ 3). Органічну фазу дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 3 (98 г, вихід: 99 %).

2. Синтез сполуки 4

Додавали 1 М розчин хлористоводневої кислоти (300 мл) у розчин сполуки 3 (50 г) у

тетрагідрофурані (300 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 20 год. При 0 °С реакційний розчин регулювали до pH 9 за допомогою 1 М розчину гідроксиду натрію. Додавали етилацетат (200 мл × 3) для екстракції. Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (300 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок суспендували з петролейним етером (150 мл) з одержанням сполуки 4 (39 г, вихід: 91 %).

3. Синтез сполук 5 та 6

Додавали краплями розчин сполуки 4 (34,5 г) у тетрагідрофурані (200 мл) у розчин броміду метилмагнію (85,8 мл) у тетрагідрофурані (500 мл) при -40 °С. Реакційну систему перемішували при -40 °С протягом 4 год. Після того, як реакцію гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію (100 мл), додавали етилацетат (500 мл × 3) для екстракції і екстракти промивали насиченим сольовим розчином (300 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=5:1) з одержанням сполуки 5 (4,3 г, вихід: 10 %), сполуки 6 (7,0 г, вихід: 17 %) та суміші (12 г).

Сполука 5

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 4,52-4,41 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 1,95-1,80 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 4 H), 1,46-1,35 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H).

Сполука 6

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 4,74-4,64 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 1,92-1,79 (m, 2 H), 1,77-1,62 (m, 4 H), 1,49-1,38 (m, 2 H), 1,23 (s, 3 H).

4. Синтез сполуки 8

Додавали краплями розчин азотної кислоти (1,6 мл, 70 %) у концентрованій сірчаній кислоті (1,6 мл, 98 %) у розчин сполуки 7 (2,0 г) у концентрованій сірчаній кислоті (12 мл, 98 %) при -15 °С. Реакційну систему перемішували при -15 °С протягом 2 год. після завершення додавання. Реакційний розчин повільно виливали у крижану воду, перемішували протягом 5 хв. та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 8 (2,5 г, вихід: 97 %).

5. Синтез сполуки 9

Додавали гідрат гідразину (2,4 мл, 98 %) у розчин сполуки 8 (2,0 г) в DMF (20 мл). Після завершення додавання реакційну систему нагрівали до 120 °С, перемішували протягом 16 год. та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну систему повільно виливали у крижану воду, перемішували та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 9 (1,3 г, вихід: 67 %).

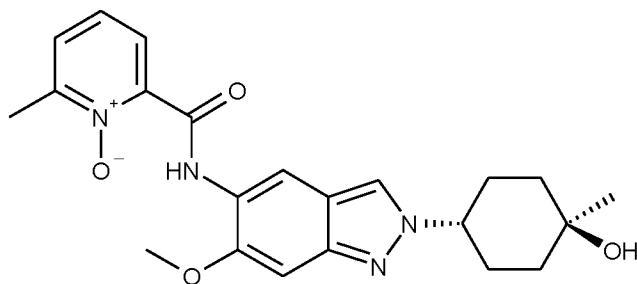
6. Синтез сполуки 10

Додавали послідовно сполуку 9 (12,4 г) та паладій на вугіллі (7 г, 10 %) до 400 мл етилацетату при 15 °С. Реакційну систему перемішували протягом 18 год. при 15 °С в атмосфері водню після завершення додавання. Після фільтрування паладію на вугіллі із реакційного розчину фільтрат дегідрували та концентрували з одержанням сполуки 10 (10,4 г, вихід: 99 %).

7. Синтез сполуки 12

Додавали EDCI·HCl (2,6 г) у розчин сполуки 10 (1,5 г) та сполуки 11 (1,4 г) у Py (15 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин дегідрували та концентрували, і залишок суспендували з сумішшю MeOH:H₂O=20 мл:20 мл з одержанням сполуки 12 (1,3 г, вихід: 48 %).

8. Синтез сполуки 001, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридину 1-оксид



001

Додавали карбонат цезію (985 мг) у розчин сполуки 12 (300 мг) та сполуки 5 (344 мг) у DMF (5 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної

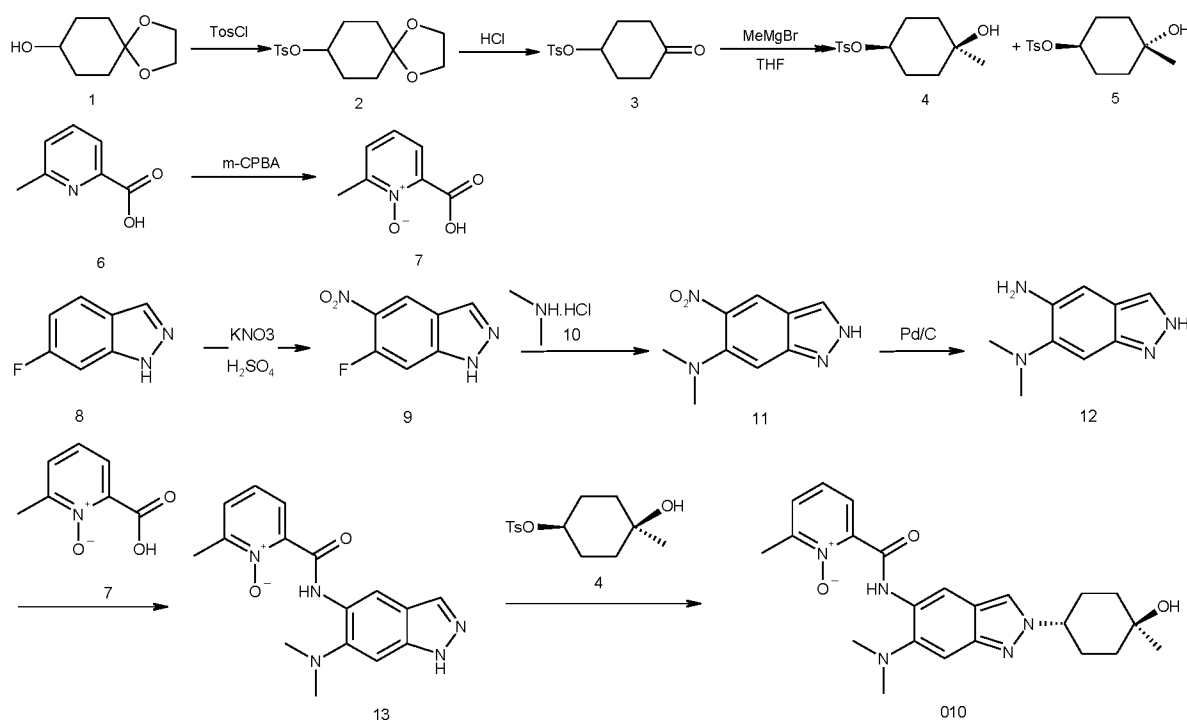
високоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=15-45 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 001 (70 мг, вихід: 17 %).

9. Синтез сполуки 11

Додавали М-СРВА (25 г) у розчин сполуки 13 (10 г) у DCM (200 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат гасили за допомогою насиченого розчину, одержаного із сульфіту натрію (15,6 г). Реакційну систему перемішували протягом 2 год. та екстрагували. Водну фазу регулювали до pH<7 за допомогою хлористоводневої кислоти та екстрагували за допомогою DCM (50 мл × 3). Органічні фази об'єднували та концентрували і залишок суспендували з ЕА (300 мл) з одержанням

ПРИКЛАД 2. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 010

Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Додавали послідовно DMAP (42,5 г), TsCl (63,4 г) та триетиламін (63,9 г) у розчин сполуки 1 (50 г) у дихлорметані (500 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 18 год. У реакційний розчин додавали дихлорметан (200 мл) і його промивали водою (300 мл × 2) та 1 М розчином хлористоводневої кислоти (300 мл × 3). Органічну фазу дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 2 (98 г, вихід: 99 %).

2. Синтез сполуки 3

Додавали 1 М розчин хлористоводневої кислоти (300 мл) у розчин сполуки 2 (50 г) у тетрагідрофурані (300 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 20 год. При 0 °С реакційний розчин регулювали до pH=9 за допомогою 1 М розчину гідроксиду натрію. Додавали етилацетат (200 мл × 3) для екстракції. Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (300 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок суспендували з петролейним етером (150 мл) з одержанням сполуки 3 (39 г, вихід: 91 %).

3. Синтез сполук 4 та 5

Додавали краплями розчин сполуки 3 (34,5 г) у тетрагідрофурані (200 мл) у розчин броміду метилмагнію (85,8 мл) у тетрагідрофурані (500 мл) при -40°C . Реакційну систему перемішували при -40°C протягом 4 год. Після того, як реакцію гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію (100 мл), додавали етилацетат (500 мл $\times$ 3) для екстракції і екстракти промивали насиченим сольовим розчином (300 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=5:1) з одержанням сполуки 4 (4,3 г, вихід: 10 %), сполуки 5 (7,0 г, вихід: 17 %) та суміші (12 г).

Сполука 4

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J=8,0$ Гц, 2 H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 4,52-4,41 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 1,92-1,80 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 4 H), 1,46-1,35 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H).

Сполука 5

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 2 H), 4,74-4,64 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 1,92-1,79 (m, 2 H), 1,77-1,62 (m, 4 H), 1,49-1,38 (m, 2 H), 1,23 (s, 3 H).

4. Синтез сполуки 7

Додавали М-CPBA (25 г) у розчин сполуки 6 (10 г) у DCM (200 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 25°C протягом 16 год. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат гасили за допомогою насиченого розчину, одержаного із сульфату натрію (15,6 г). Реакційну систему перемішували протягом 2 год. та екстрагували. Водну фазу регулювали до $\text{pH}<7$ за допомогою хлористоводневої кислоти та екстрагували за допомогою DCM (50 мл $\times$ 3). Органічні фази об'єднували та концентрували і залишок суспендували з ЕА (300 мл) з одержанням сполуки 7 (10,1 г, вихід: 90 %).

5. Синтез сполуки 9

Додавали 80 мл концентрованої сірчаної кислоти у тригорлу пляшку об'ємом 500 мл. Реакційну систему охолоджували до -7°C , повільно додавали сполуку 8 (10 г) та перемішували протягом 5 хв. при -7°C , і потім реакційну систему охолоджували до -15°C , повільно додавали нітрат калію (8,9 г) та перемішували при -15°C протягом 1 год. Змішаний реакційний розчин виливали у 1,2 л крижаної води. Осаджену тверду речовину фільтрували і осад на фільтрі розчиняли у 2 л етилацетату. У реакційний розчин додавали 4 л розчину бікарбонату натрію для доведення $\text{pH} > 7$ та екстрагували етилацетатом (2 л $\times$ 3). Органічну фазу концентрували та дегідрували, і залишок очищували на колонці з силікагелем (DCM:MeOH=300:1) з одержанням сполуки 9 (12,3 г, вихід: 27 %).

6. Синтез сполуки 11

Додавали послідовно сполуку 9 (400 мг), сполуку 10 (1,81 г) та DIPEA (2,86 г) до 20 мл DMF за кімнатної температури. Реакційний розчин перемішували протягом ночі при 80°C у закритому контейнері. Після завершення реакції додавали воду з подальшим проведенням трьох екстракцій етилацетатом. Екстракти концентрували за зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем (DCM:CH₃OH=200:1) з одержанням сполуки 11 (570 мг, вихід: 83 %).

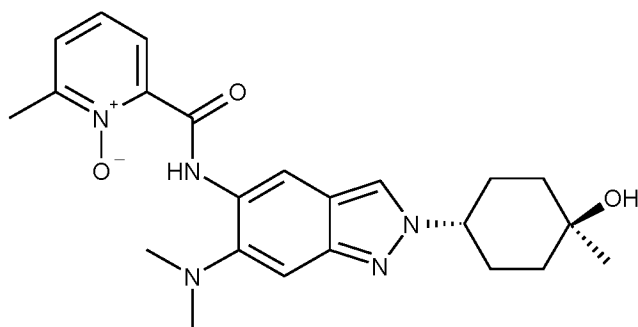
7. Синтез сполуки 12

Послідовно додавали сполуку 11 (80 мг), Pd/C (5 мг) до 10 мл DMF за кімнатної температури. Реакційний розчин перемішували протягом ночі при 55°C в атмосфері водню. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску та очищували на колонці з силікагелем (DCM:CH₃OH=100:1) з одержанням сполуки 12 (60 мг, вихід: 65 %).

8. Синтез сполуки 13

Додавали EDCI·HCl (950 мг) у розчин сполуки 12 (580 мг) та сполуки 7 (505 мг) у Py (11 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 40°C протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували та випарювали, і залишок очищували на колонці з силікагелем (PE:EA=1:1) з одержанням сполуки 13 (550 мг, вихід: 55 %).

9. Синтез сполуки 010, що являє собою 2-((6-(диметиламіно)-2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридину 1-оксид



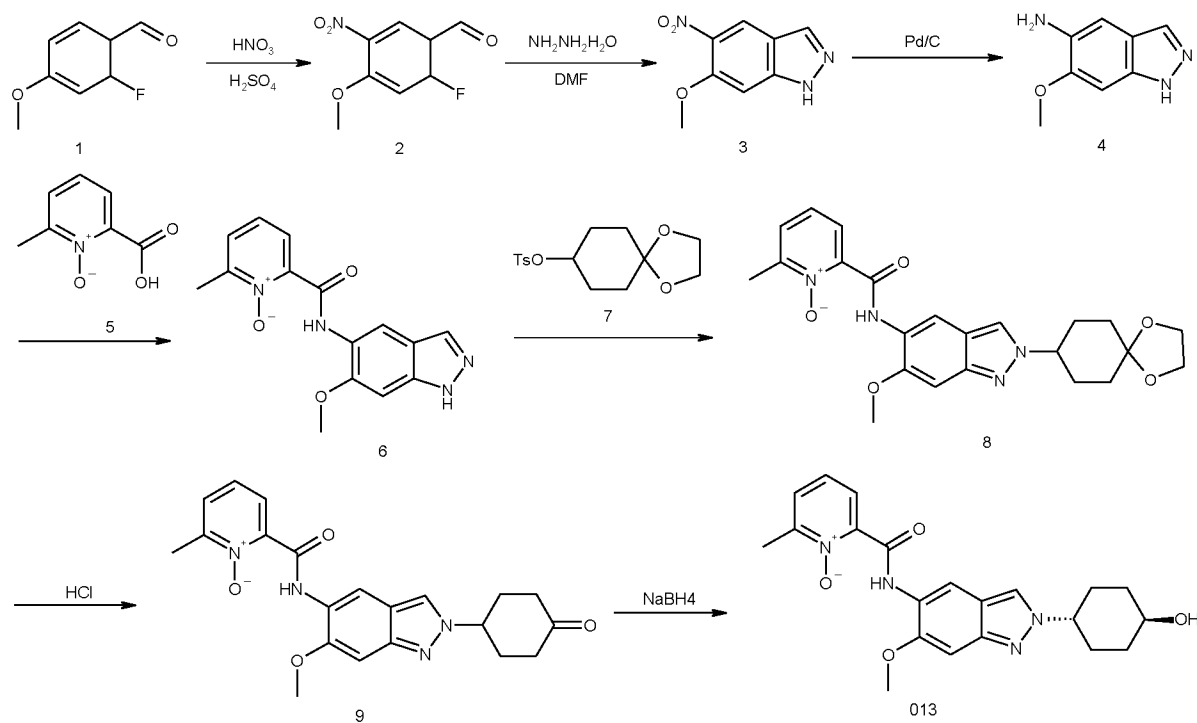
010

Додавали карбонат цезію (936 мг) у розчин сполуки 13 (300 мг) та сполуки 4 (409 мг) у DMF (6 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=20-70 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 010 (59 мг, вихід: 14 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,01 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,33-8,30 (m, 1 H), 7,77-7,74 (m, 1 H), 7,56 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1 H), 4,44-4,41 (m, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H), 2,06-2,01 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4 H), 1,23 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,318 хв., [M+H]⁺=424,2.

ПРИКЛАД 3. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 013

Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Додавали краплями розчин азотної кислоти (1,6 мл, 70 %) у концентрованій сірчаній кислоті (1,6 мл, 98 %) у розчин сполуки 1 (2,0 г) у концентрованій сірчаній кислоті (12 мл, 98 %) при -15 °С. Реакційну систему перемішували при -15 °С протягом 2 год. після завершення додавання. Реакційний розчин повільно виливали у крижану воду, перемішували протягом 5 хв. та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 2 (2,5 г, вихід: 97 %).

2. Синтез сполуки 3

Додавали гідрат гідразину (2,4 мл, 98 %) у розчин сполуки 2 (2,0 г) в DMF (20 мл). Після завершення додавання реакційну систему нагрівали до 120 °С, перемішували протягом 16 год.

та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну систему повільно виливали у крижану воду, перемішували та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 3 (1,3 г, вихід: 67 %).

3. Синтез сполуки 4

Додавали послідовно сполуку 3 (12,4 г) та паладій на вугіллі (7 г, 10 %) до 400 мл етилацетату при 15 °С. Реакційну систему перемішували протягом 18 год. при 15 °С в атмосфері водню після завершення додавання. Після фільтрування паладію на вугіллі із реакційного розчину фільтрат дегідрували та концентрували з одержанням сполуки 4 (10,4 г, вихід: 99 %).

4. Синтез сполуки 6

Додавали EDCI·HCl (2,6 г) у розчин сполуки 4 (1,5 г) та сполуки 5 (1,4 г) у Py (15 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин дегідрували та концентрували, і залишок суспендували з сумішшю MeOH:H₂O=20 мл:20 мл з одержанням сполуки 6 (1,3 г, вихід: 48 %).

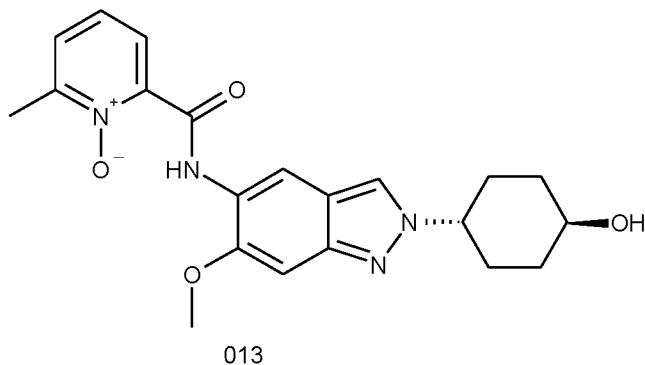
5. Синтез сполуки 8

Додавали карбонат цезію (3,3 г) у розчин сполуки 6 (1 г) та сполуки 7 (1,3 г) у DMF (20 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=20-60 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 8 (370 мг, вихід: 25 %).

6. Синтез сполуки 9

Додавали 5 мл 2 М розчину хлористоводневої кислоти у розчин сполуки 8 (350 мг) у діоксані (5 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до pH >7 за допомогою розчину карбонату натрію та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 9 (150 мг, вихід: 48 %).

7. Синтез сполуки 013, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридину 1-оксид

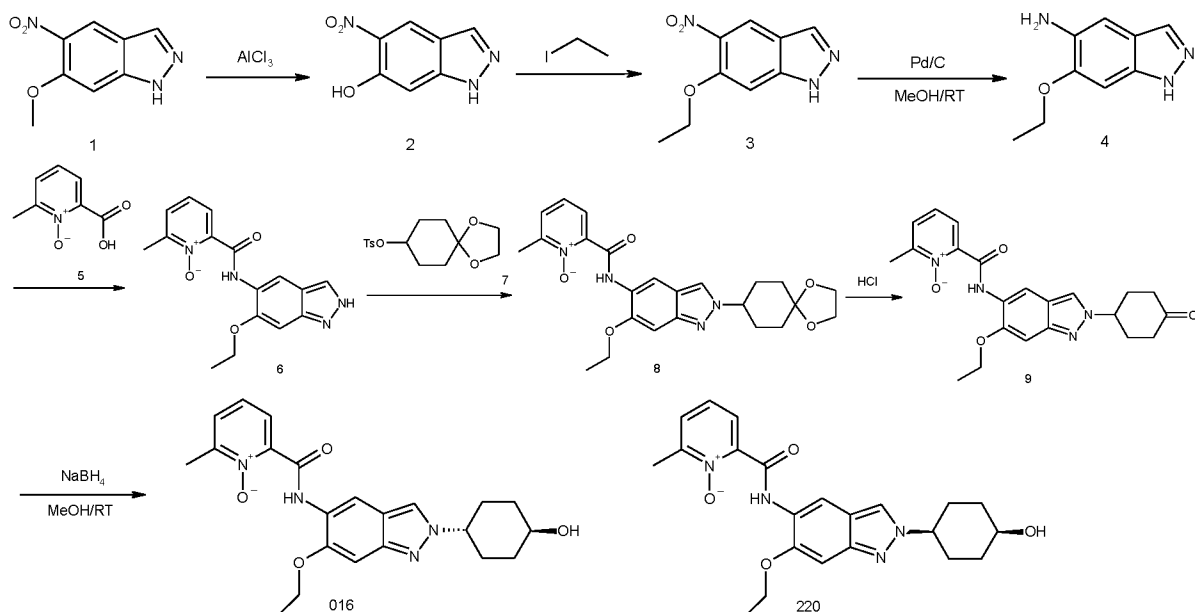


Додавали борогідрид натрію (25 мг) у розчин сполуки 9 (130 мг) в метанолі (2 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 2 год. Реакційний розчин гасили за допомогою розчину хлориду амонію (10 мл) та екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=10-60 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 013 (54 мг, вихід: 41 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,16 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,31-8,29 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,71 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 4,40-4,34 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,57-3,50 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,09-2,06 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 4 H), 1,45-1,34 (m, 2 H). LCMS: Rt=2,541 хв., [M+H]⁺=397,2.

ПРИКЛАД 4. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 016 ТА СПОЛУКИ 220

Формула реакції



5 1. Синтез сполуки 2

Послідовно додавали сполуку 1 (2 г) та AlCl_3 (4,13 г) у дихлорметан (150 мл) при 18°C . Реакційну систему перемішували при 55°C протягом 18 год. Реакційний розчин гасили водою (50 мл), екстрагували дихлорметаном (150 мл) і потім екстрагували етилацетатом (150 мл $\times$ 3). Органічну фазу концентрували та дегідрували, і залишок суспендували з дихлорметаном (30 мл) з одержанням сполуки 2 (1,6 г, вихід: 86 %).

10 2. Синтез сполуки 3

Додавали карбонат калію (93 мг) у розчин сполуки 2 (0,1 г) та йодетану (105 мг) у DMF (2 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 60°C протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (20 мл). Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (5 мл $\times$ 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (петролейний етер:етилацетат=2:1) з одержанням сполуки 3 (0,1 г, вихід: 86 %).

15 3. Синтез сполуки 4

Додавали Pd/C (0,3 г) у розчин сполуки 3 (1,1 г) у метанолі (100 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 25°C протягом 16 год. у атмосфері водню при 760 торр. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат концентрували за допомогою ротаційного випарювання з одержанням сполуки 4 (0,71 г, вихід: 76 %).

20 4. Синтез сполуки 6

Додавали сполуку 5 (558 мг) у розчин сполуки 4 (710 мг) та EDCI (840 мг) у піридині (25 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 25°C протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (100 мл). Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан:метанол=60:1) з одержанням сполуки 6 (0,67 г, вихід: 54 %).

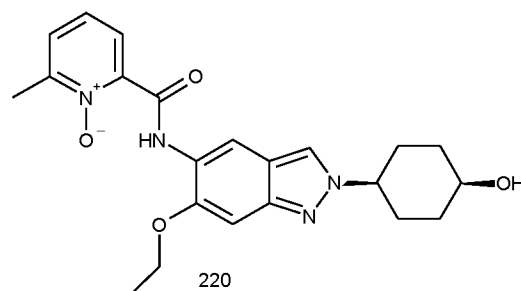
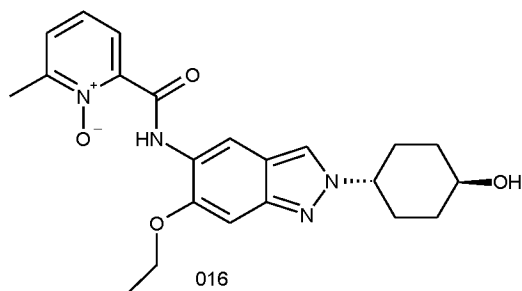
25 5. Синтез сполуки 8

Додавали сполуку 6 (630 мг) у розчин сполуки 7 (945 мг) та карбонату цезію (1,97 г) у DMF (25 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 90°C протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (100 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % NH_4HCO_3)=5-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 8 (160 мг, вихід: 18 %).

30 6. Синтез сполуки 9

Розчиняли сполуку 8 (180 мг) у змішаному розчині діоксану (30 мл) та 2 М розчину хлористоводневої кислоти (10 мл) при 25°C . Реакційну систему перемішували при 45°C протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до $\text{pH} > 7$ за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (30 мл $\times$ 3). Органічну фазу концентрували за допомогою ротаційного випарювання з одержанням сполуки 9 (180 мг, вихід: 97 %).

7. Синтез сполуки 016, що являє собою 2-((6-етокси-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид, та сполуки 220, що являє собою 2-((6-етокси-2-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид



Додавали борогідрид натрію (50 мг) у розчин сполуки 9 (180 мг) в метанолі (20 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 1 год. Реакційний розчин гасили за допомогою розчину хлориду амонію (10 мл) та екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=20-50 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 016 (час утримування Rt=11,25 хв., 123 мг, вихід: 68 %) та сполуки 220 (час утримування Rt=11,75 хв., 30 мг, вихід: 17 %).

Сполука 016

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,30 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,45 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,43-7,36 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 4,37-4,30 (m, 1 H), 4,24 (q, J=6,8 Гц, 2 H), 3,82-3,80 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,28 (d, J=12,8 Гц, 2 H), 2,18 (d, J=14,8 Гц, 2 H), 2,06 (q, J=13,2 Гц, 2 H), 1,65-1,56 (m, 3 H), 1,55-1,50 (m, 2 H).

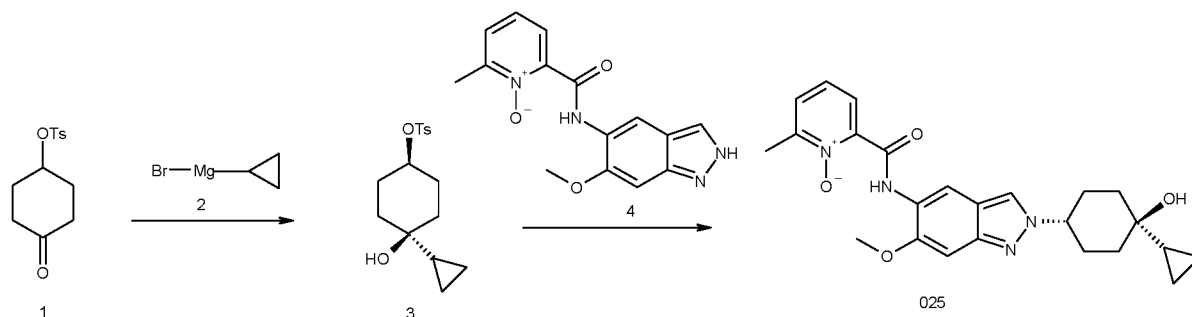
LCMS: Rt=2,486 хв., [M+H]⁺=411,2.

Сполука 220

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,30 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,45 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,43-7,36 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 4,41-4,35 (m, 1 H), 4,24 (q, J=8,8 Гц, 2 H), 4,14 (br s, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,35 (q, J=8,8 Гц, 2 H), 2,08 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 1,98 (d, J=13,2 Гц, 2 H), 1,75 (t, J=13,2 Гц, 2 H), 1,64 (t, J=6,8 Гц, 3 H). LCMS: Rt=2,642 хв., [M+H]⁺=411,2.

ПРИКЛАД 5. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 025

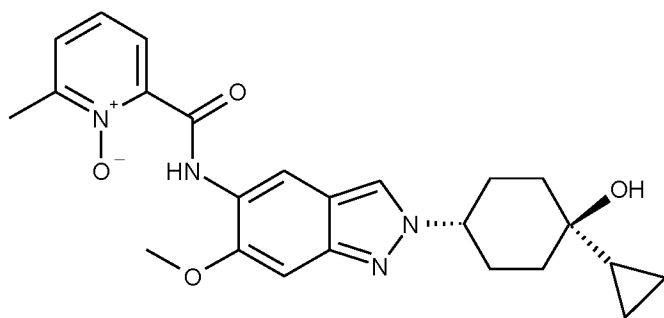
Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Додавали краплями розчин сполуки 1 (3 г) у тетрагідрофурани (10 мл) у розчин сполуки 2 (45 мл) у тетрагідрофурани (100 мл) при -40 °С. Реакційну систему перемішували при 0 °С протягом 8 год. Після того, як реакцію гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію (200 мл), додавали етилацетат (200 мл × 3) для екстракції, і екстракти промивали насиченим сольовим розчином (400 мл), дегідували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=5:1) з одержанням сполуки 3 (1,5 г, вихід: 44 %).

2. Синтез сполуки 025, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-циклопропіл-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид



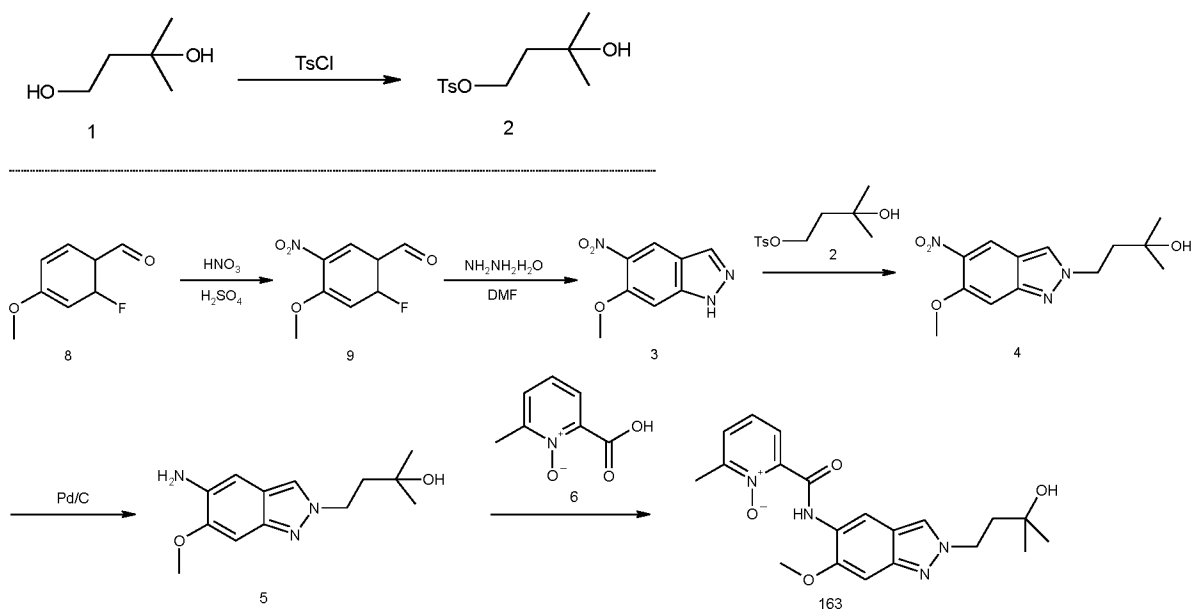
025

Додавали карбонат цезію (820 мг) у розчин сполуки 4 (300 мг) та сполуки 3 (374 мг) у NMP (30 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин охолоджували і додавали воду (100 мл). Етилацетат додавали для екстракції (80 мл × 4). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=5-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 025 (79 мг, вихід: 18 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,13 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,45 (d, J=12 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 4,49-4,41 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,38-2,22 (m, 4 H), 1,92-1,88 (m, 2 H), 1,72-1,64 (m, 2 H), 1,31-1,26 (m, 1 H), 0,98 (s, 1 H), 0,43-0,41 (m, 4 H). LCMS: Rt=3,198, [M+H]⁺=437,2.

ПРИКЛАД 6. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 163

Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Додавали п-толуолсульфонілхлорид (11,8 г) у розчин сполуки 1 (6,1 г), триетиламіну (14,8 г) та DMAP (7,2 г) у DCM (120 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 10 °С протягом 16 год. Реакційний розчин промивали за допомогою 1 н. HCl (100 мл × 3). Органічну фазу висушували та концентрували з одержанням сполуки 2 (13,1 г, вихід: 84 %).

2. Синтез сполуки 9

Додавали краплями розчин азотної кислоти (1,6 мл) у концентрованій сірчаній кислоті (1,6 мл, 98 %) у розчин сполуки 8 (2,0 г) у концентрованій сірчаній кислоті (12 мл, 98 %) при -15 °С. Реакційну систему перемішували при -15 °С протягом 2 год. після завершення додавання. Реакційний розчин повільно виливали у крижану воду, перемішували протягом 5 хв. та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 9 (2,5 г, вихід: 97 %).

3. Синтез сполуки 3

Додавали гідрат гідазину (2,4 мл, 98 %) у розчин сполуки 8 (2,0 г) в DMF (20 мл). Після завершення додавання реакційну систему нагрівали до 120 °С, перемішували протягом 16 год. та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну систему повільно виливали у крижану воду, перемішували та фільтрували у вакуумі. Осад на фільтрі промивали водою і тверду речовину збирали та висушували за зниженого тиску з одержанням сполуки 3 (1,3 г, вихід: 67 %).

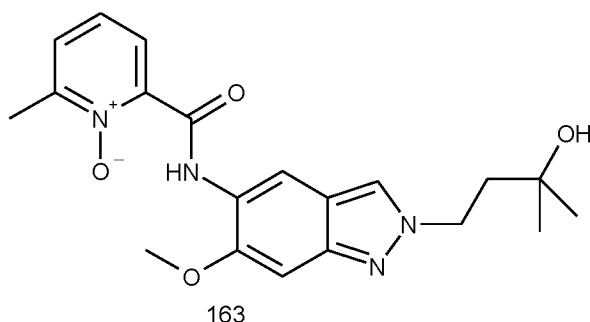
4. Синтез сполуки 4

Додавали DIPEA (13,4 г) у розчин сполуки 3 (4,0 г) та сполуки 2 (10,7 г) у толуолі (80 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 130 °С протягом 48 год. Реакційний розчин додавали у воду (100 мл) та екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=10-50 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 4 (2,5 г, вихід: 43 %).

5. Синтез сполуки 5

Додавали Pd/C (400 мг) у розчин сполуки 4 (1,3 г) у етилацетаті (30 мл) при 30 °С і реакційну систему перемішували протягом 16 год. в атмосфері водню. Органічні фази об'єднували і реакційний розчин фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 5 (1,9 г, вихід: 95 %).

6. Синтез сполуки 163, що являє собою 2-((2-(3-гідрокси-3-метилбутил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

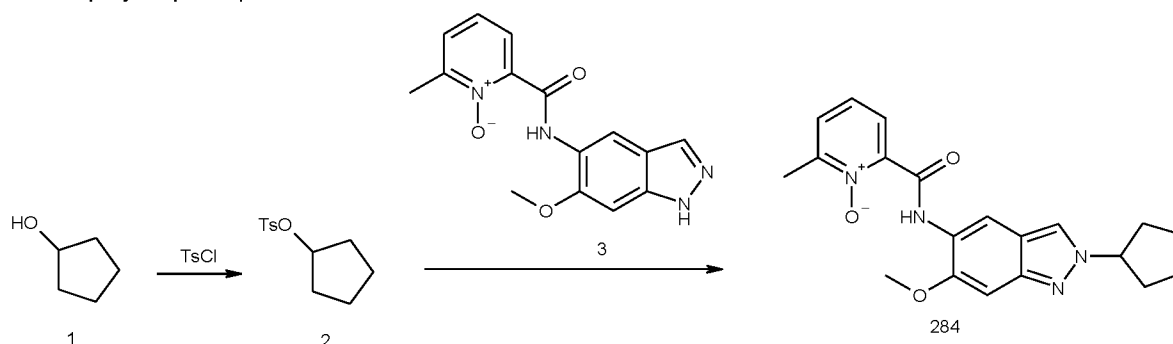


Додавали HATU (273 мг) та Et₃N (145 мг) у розчин сполуки 5 (120 мг) та сполуки 6 (81 мг) у DMF (2 мл) при 30 °С. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 18 год. Реакційний розчин концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт додатково очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=5-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 163 (110 мг, вихід: 60 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,13 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,31-8,28 (m, 2 H), 7,77-7,75 (m, 1 H), 7,60-7,55 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 4,44-4,40 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,04-2,00 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H). LCMS: Rt=2,784 хв., [M+H]⁺=385,2.

ПРИКЛАД 7. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 284

Формула реакції



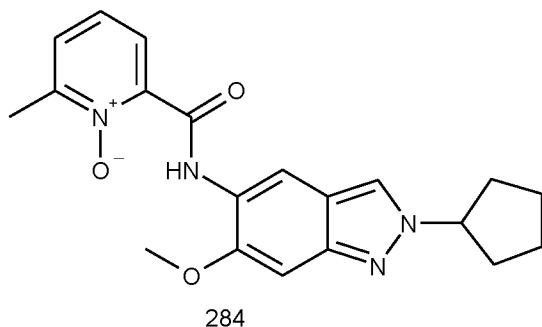
1. Синтез сполуки 2

Додавали п-толуолсульфонілхлорид (2,3 г) у розчин сполуки 1 (1 г), триетиламіну (2,9 г) та DMAP (1,4 г) у DCM (20 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом

16 год. Реакційний розчин промивали за допомогою 1 н. HCl (200 мл × 3). Органічну фазу висушували та концентрували з одержанням сполуки 2 (2,1 г, вихід: 75 %).

2. Синтез сполуки 284, що являє собою 2-((2-циклопентил-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

5



Додавали карбонат цезію (1,6 г) у розчин сполуки 3 (500 мг) та сполуки 2 (485 мг) у DMF (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=25-60 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 284 (123 г, вихід: 20 %).

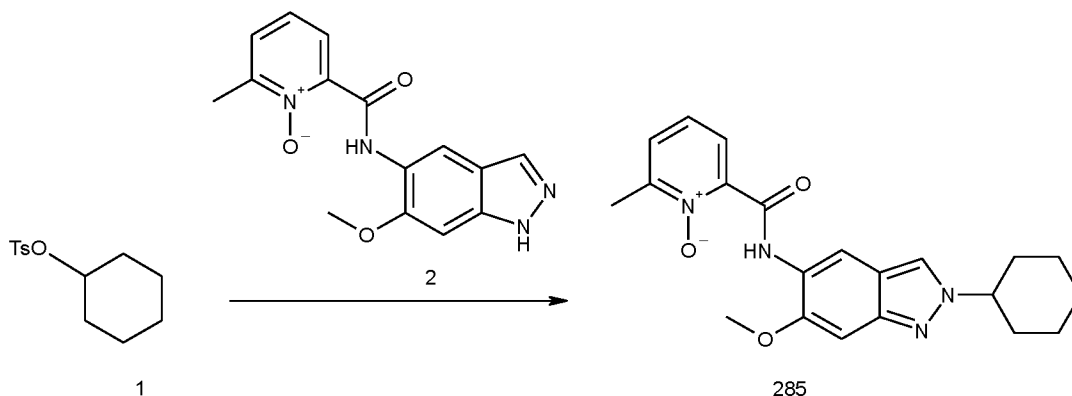
10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,15 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,32-8,29 (m, 2 H), 7,77-7,75 (m, 1 H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,97-4,90 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,22-2,13 (m, 2 H), 2,10-2,01 (m, 2 H), 1,92-1,82 (m, 2 H), 1,74-1,65 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,562 хв., [M+H]⁺=367,2.

15

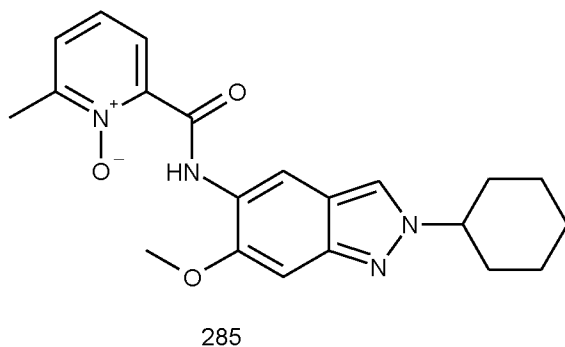
ПРИКЛАД 8. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 285

Формула реакції



20

1. Синтез сполуки 285, що являє собою 2-((2-циклогексил-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид



25

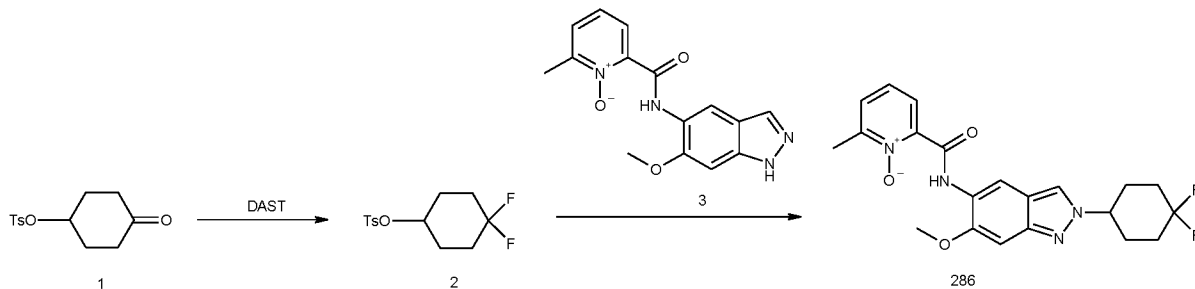
Додавали карбонат цезію (1,3 г) у розчин сполуки 2 (400 мг) та сполуки 1 (511 мг) у NMP (8 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний

розчин додавали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=25-75 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 285 (68 мг, вихід: 13 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,15 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,32-8,29 (m, 2 H), 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,40-4,34 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,11-2,07 (m, 2 H), 1,90-1,80 (m, 4 H), 1,70 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 1,50-1,40 (m, 2 H), 1,31-1,23 (m, 1 H). LCMS: Rt=3,971 хв., [M+H]⁺=381,2.

ПРИКЛАД 9. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 286

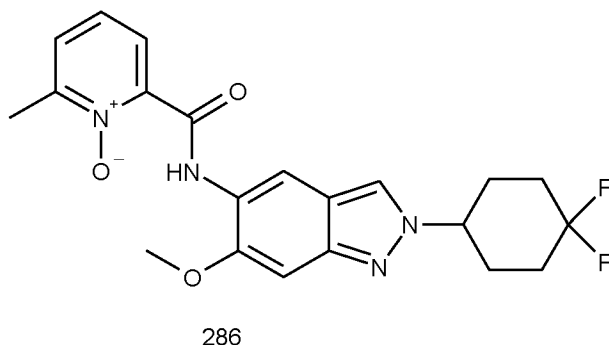
Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Додавали DAST (6 г) у розчин сполуки 1 (2 г) у DCM (70 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 3 год. Реакційний розчин додавали у воду (50 мл). Реакційний розчин екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (PE:EA=10:1) з одержанням сполуки 2 (1,8 г, вихід: 82 %).

2. Синтез сполуки 286, що являє собою 2-((2-(4,4-дифторциклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

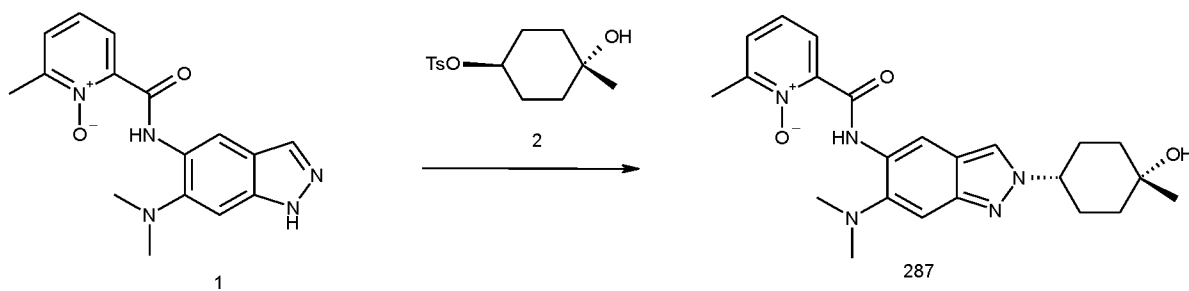


Додавали карбонат цезію (1,6 г) у розчин сполуки 3 (500 мг) та сполуки 2 (731 мг) у NMP (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=40-70 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 286 (129 мг, вихід: 18 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,17 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,32-8,29 (m, 1 H), 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,68-4,57 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,32-2,07 (m, 8 H). LCMS: Rt=3,692 хв., [M+H]⁺=417,2.

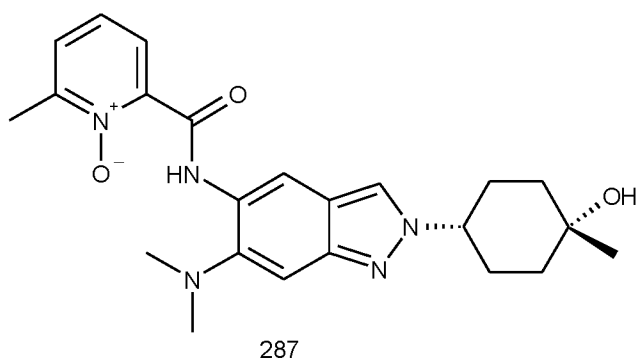
ПРИКЛАД 10. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 287

Формула реакції



1. Синтез сполуки 287, що являє собою 2-((6-(диметиламіно)-2-((1s,4s)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

5

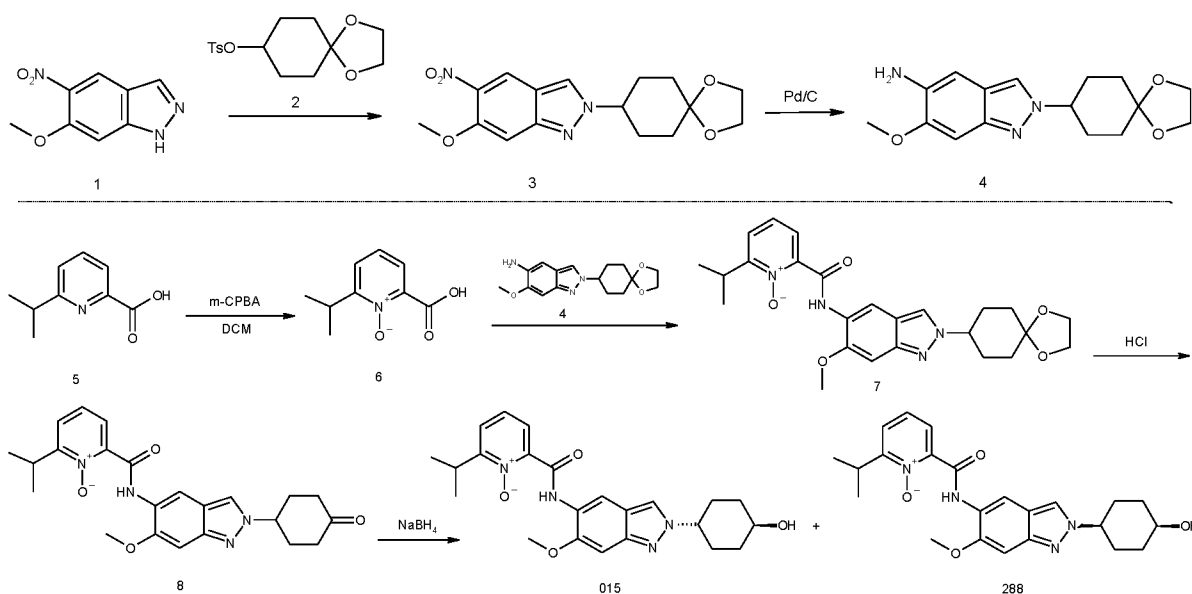


Додавали карбонат цезію (800 мг) у розчин сполуки 1 (225 мг) та сполуки 2 (350 мг) у NMP (5 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=35-60 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 287 (51 мг, вихід: 15 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,03 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,46 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,41-7,35 (m, 3 H), 4,37-4,31 (m, 1 H), 2,84 (s, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,37-2,27 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 2 H), 1,93-1,85 (m, 2 H), 1,61-1,58 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,298 хв., [M+H]⁺=424,3.

ПРИКЛАД 11. СИНТЕЗ СПЛУКИ 015 ТА СПЛУКИ 288

Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Послідовно додавали сполуку 1 (5 г), сполуку 2 (26 г) та карбонат цезію (29 г) у DMF (400 мл) при 20 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 24 год. в атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували до 20 °С, додавали воду (800 мл) та екстрагували етилацетатом (800 мл × 3). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (500 мл × 3), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=1:1) та суспендували з MTBE (50 мл) з одержанням сполуки 3 (1,2 г, вихід: 14 %).

2. Синтез сполуки 4

Додавали Pd/C (0,1 г) у розчин сполуки 3 (1,1 г) в етилацетаті (200 мл) при 25 °С і реакційну систему перемішували протягом 16 год. в атмосфері водню. Реакційний розчин фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 4 (901 мг, вихід: 90 %).

3. Синтез сполуки 6

Сполуку 5 (900 мг) розчиняли в дихлорметані (20 мл) і у реакційний розчин повільно додавали mCPBA (2,5 г). Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин фільтрували. Залишок гасили за допомогою водного розчину сульфату натрію. Реакційний розчин регулювали до pH <7 за допомогою хлористоводневої кислоти та екстрагували дихлорметаном (50 мл × 3). Органічну фазу концентрували та очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=1:1) з одержанням сполуки 6 (0,68 г, вихід: 69 %).

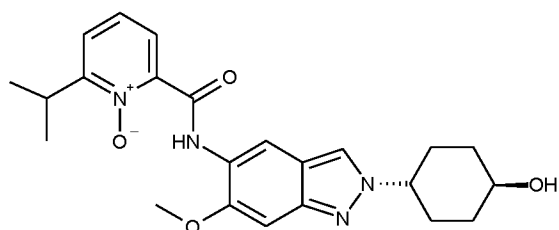
4. Синтез сполуки 7

Додавали HATU (376 мг) та DIPEA (128 мг) у розчин сполуки 6 (164 мг) та сполуки 4 (250 мг) у DMF (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували протягом 16 год. У реакційний розчин додавали воду (100 мл) та екстрагували за допомогою EA (20 мл × 3). Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (200 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан:метанол=40:1) та суспендували з одержанням сполуки 7 (480 мг, вихід: 99 %).

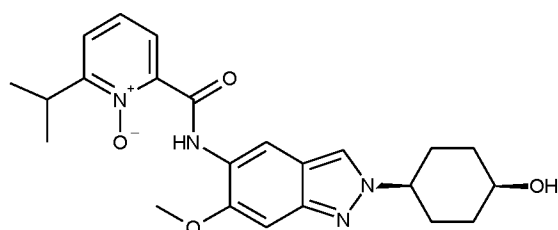
5. Синтез сполуки 8

Додавали 4 М розчин хлористоводневої кислоти (10 мл) у розчин сполуки 7 (480 мг) у діоксані (10 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 16 год., охолоджували до 0 °С, регулювали до pH=8 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували за допомогою EA (40 мл × 5), промивали насиченим розчином NaCl (200 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 8 (435 мг, вихід: 99 %).

7. Синтез сполуки 015, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-ізопропілпіридин-1-оксид, та сполуки 288, що являє собою 2-((2-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-ізопропілпіридин-1-оксид



015



288

Додавали борогідрид натрію (118 мг) у розчин сполуки 8 (435 мг) у метанолі (20 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до pH=7 за допомогою насиченого хлориду амонію, екстрагували за допомогою DCM (40 мл × 5) та промивали насиченим NaCl (200 мл). Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=30-70 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 015 (час утримування Rt=28,13 хв., 171 мг, вихід: 39 %) та сполуки 288 (час утримування Rt=29,25 хв., 44 мг, вихід: 10 %).

Сполука 015

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,18 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,44 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,04 (s, 3 H), 3,99-3,95 (m, 1 H), 3,82-3,80 (m,

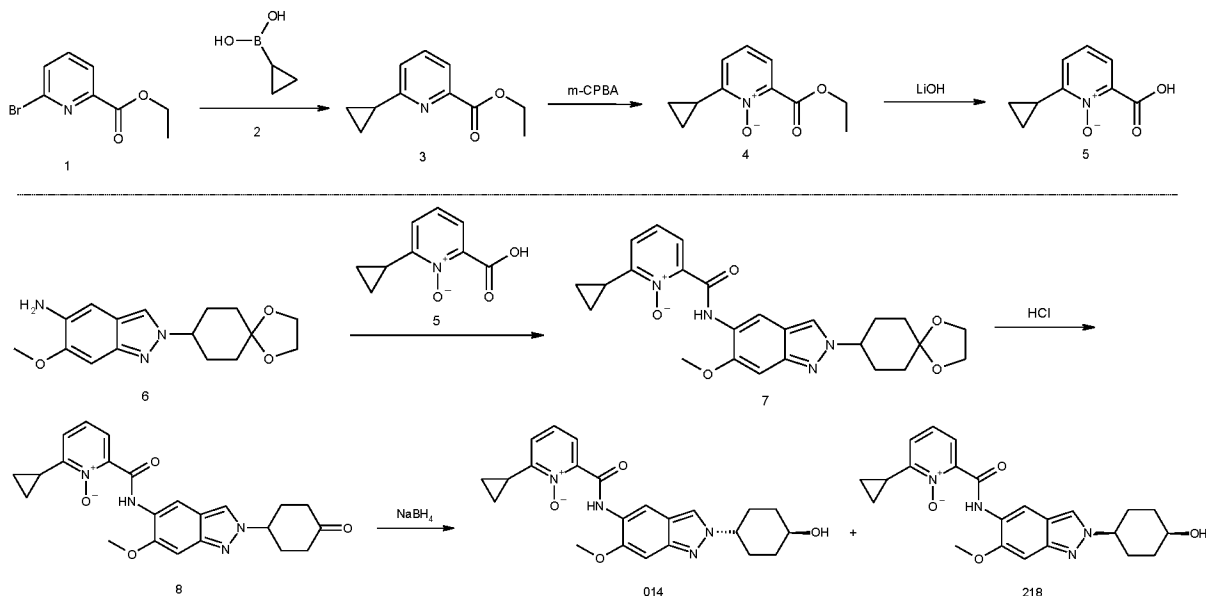
1 H), 2,30-2,26 (m, 2 H), 2,19-2,16 (m, 2 H), 2,05 (q, J=9,2 Гц, 2 H), 1,60-1,50 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,531, [M+H]⁺=425,2.

Сполука 288

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,17 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,44 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 4,39-4,37 (m, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,99-3,95 (m, 1 H), 2,38-2,34 (m, 2 H), 2,09-2,04 (m, 2 H), 2,01-1,96 (m, 2 H), 1,80-1,76 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,472, [M+H]⁺=425,2.

ПРИКЛАД 12. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 014 ТА СПОЛУКИ 218

Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Додавали Pd(dppf)Cl₂ (113 мг) та K₃PO₄ (13,4 г) у розчин сполуки 1 (7,3 г) та сполуки 2 (6,5 г) у толуолі (70 мл). Реакційну систему перемішували при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту. Реакційний розчин охолоджували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат=20:1) з одержанням сполуки 3 (1,2 г, вихід: 20 %).

2. Синтез сполуки 4

Додавали m-CPBA (5,7 г) у розчин сполуки 3 (1,1 г) у DCM (100 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 48 год. Реакційний розчин гасили за допомогою насиченого розчину, одержаного із сульфату натрію (2,4 г). Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (100 мл × 3), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 4 (1,1 г, вихід: 92 %).

3. Синтез сполуки 5

Сполуку 4 (1,2 г) та LiOH·H₂O (730 мг) послідовно додавали у THF/H₂O (30 мл/10 мл) в атмосфері азоту. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 4 год. після завершення додавання. У реакційний розчин додавали воду (50 мл). Водну фазу регулювали до pH=7 за допомогою 1 н. HCl. Реакційний розчин екстрагували етилацетатом (100 мл × 3), промивали насиченим розчином (200 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували у вакуумі та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 5 (844 мг, вихід 84 %).

4. Синтез сполуки 7

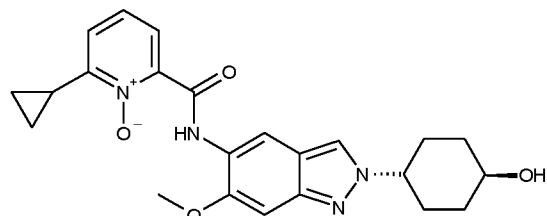
Додавали DECI (427 мг) у розчин сполуки 6 (450 мг) та сполуки 5 (319 мг) у піридині (35 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували протягом 16 год. Розчинник повністю видаляли за зниженого тиску. У реакційний розчин додавали воду (100 мл) та екстрагували за допомогою DCM (100 мл × 3). Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (200 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок суспендували з етилацетатом (10 мл) з одержанням сполуки 7 (314 мг, вихід: 45 %).

5. Синтез сполуки 8

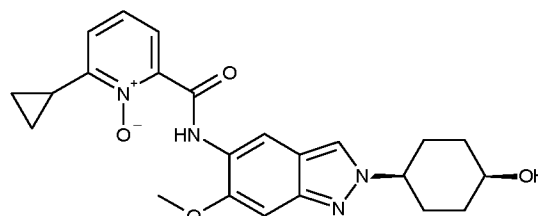
Додавали 4 М розчин хлористоводневої кислоти (250 мл) у розчин сполуки 7 (289 мг) у тетрагідрофурані (25 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 16 год., охолоджували до 0 °С, регулювали до pH=8 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃ та екстрагували за допомогою DCM (40 мл × 5). Екстракти промивали насиченим NaCl (200 мл),

дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 8 (249 мг, вихід: 95 %).

6. Синтез сполуки 014, що являє собою 2-циклопропіл-6-((2-((1*r*,4*r*)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2*H*-індазол-5-іл)карбамоїл)піридин-1-оксид, та сполуки 218. Синтез 2-циклопропіл-6-((2-((1*s*,4*s*)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2*H*-індазол-5-іл)карбамоїл)піридин-1-оксиду



014



218

Додавали борогідрид натрію (67 мг) у розчин сполуки 8 (249 мг) у метанолі (20 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до pH=7 за допомогою насиченого розчину хлориду амонію та екстрагували за допомогою DCM (40 мл × 5). Екстракти промивали насиченим розчином NaCl (200 мл). Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=30-70 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 014 (час утримування Rt=7,99 хв., 108 мг, вихід: 43 %) та сполуки 218 (час утримування Rt=8,50 хв., 14 мг, вихід: 5 %).

Сполука 014

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,26 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 0,84-0,82 (m, 2H).

LCMS: Rt=3,312, [M+H]⁺=423,2.

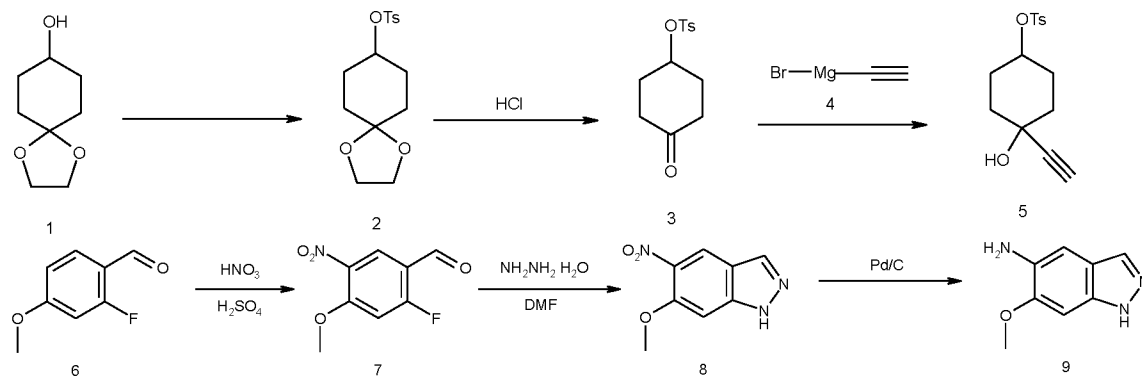
Сполука 218

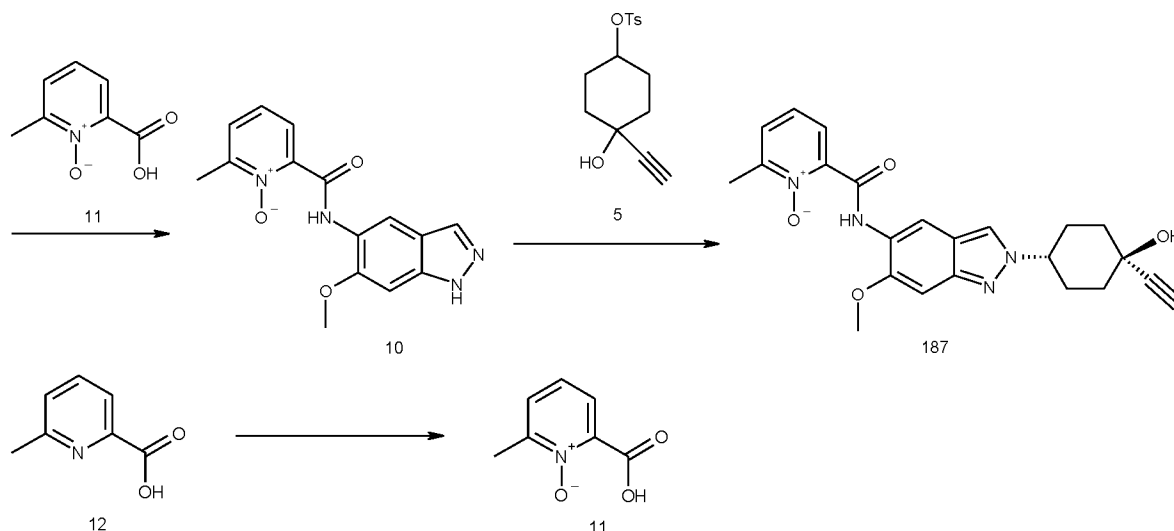
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,20 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 2H), 0,84-0,83 (m, 2H).

LCMS: Rt=2,807, [M+H]⁺=423,2.

ПРИКЛАД 13. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 187

Формула реакції





1. Синтез сполуки 2

5 Додавали послідовно DMAP (42,5 г), TsCl (63,4 г) та триетиламін (63,9 г) у розчин сполуки 1 (50 г) у дихлорметані (500 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 18 год. У реакційний розчин додавали дихлорметан (200 мл) і його промивали водою (300 мл × 2) та 1 М розчином хлористоводневої кислоти (300 мл × 3). Органічну фазу дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 2 (98 г, вихід: 99 %).

2. Синтез сполуки 3

15 Додавали 1 М розчин хлористоводневої кислоти (300 мл) у розчин сполуки 2 (50 г) у тетрагідрофурані (300 мл) при 15 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 20 год. При 0 °С реакційний розчин регулювали до pH=9 за допомогою 1 М розчину гідроксиду натрію. Додавали етилацетат (200 мл × 3) для екстракції. Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (300 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок суспендували з петролейним етером (150 мл) з одержанням сполуки 3 (39 г, вихід: 91 %).

3. Синтез сполуки 5

20 Додавали краплями сполуку 3 (74,6 мл) у розчин сполуки 4 (5,0 г) у тетрагідрофурані (100 мл) при -40 °С. Реакційну систему перемішували при -40 °С протягом 4 год. Після завершення реакції, як визначали за допомогою TLC, реакційну суміш гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію (50 мл), додавали етилацетат (100 мл × 3) для екстракції, і екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=5:1) з одержанням сполуки 5 (900 мг, вихід: 16 %).

4. Синтез сполуки 7

30 Додавали концентровану сірчану кислоту (80 мл) у тригорлу колбу об'ємом 1 л. Реакційну систему перемішували при -12 °С протягом 5 хв. (частина концентрованої сірчаної кислоти була у замороженому стані), потім повільно додавали сполуку 6 (10 г) при -12 °С та здійснювали реакцію без великих коливань температури. Реакційний розчин перемішували при -12 °С протягом 5 хв., потім повільно додавали краплями змішаний розчин азотної кислоти (8 мл) та концентрованої сірчаної кислоти (8 мл) при приблизно -12 °С та перемішували протягом 1,5 год. при приблизно -12 °С. Вихідний матеріал вичерпався повністю, що було виявлено за допомогою точкового планшету. Реакційний розчин повільно виливали у крижану воду, перемішували за низької температури протягом 20 хв., фільтрували та промивали водою. Фільтрат випарювали до сухого стану за зниженого тиску з одержанням сполуки 7 (13 г, вихід: 100 %).

5. Синтез сполуки 8

40 Розчиняли сполуку 7 (30 г) у DMF (450 мл) і повільно додавали краплями гідрат гідразину (36,3 мл, 98 %) при 0 °С. Реакційний розчин перемішували при 120 °С протягом 18 год. Після завершення реакції реакційний розчин охолоджували, потім повільно виливали у крижану воду, перемішували протягом 10 хв., фільтрували та промивали водою. Фільтрат випарювали до сухого стану за зниженого тиску з одержанням сполуки 8 (20 г, вихід: 69 %).

6. Синтез сполуки 9

Послідовно додавали сполуку 8 (10 г) та паладій на вугіллі (5 г, 10 %) в етилацетат (200 мл). Реакційний розчин перемішували при 20 °С протягом 16 год. в атмосфері водню. Після завершення реакції додавали целіт, щоб відфільтрувати паладій на вугіллі, і реакційний розчин концентрували та висушували з одержанням сполуки 9 (8 г, вихід: 94 %).

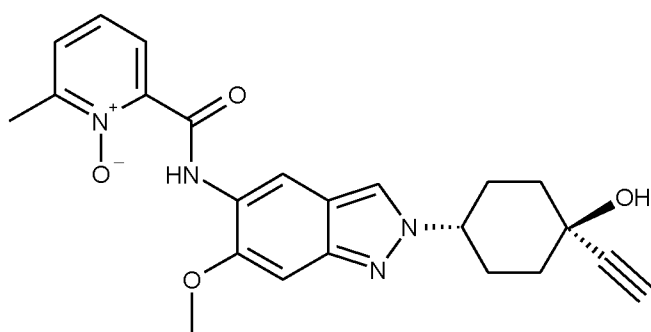
7. Синтез сполуки 11

Додавали М-СРВА (25 г) у розчин сполуки 12 (10 г) у DCM (200 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин фільтрували і фільтрат гасили за допомогою насиченого розчину, одержаного із сульфату натрію (15,6 г). Реакційну систему перемішували протягом 2 год. та екстрагували. Водну фазу регулювали до pH <7 за допомогою хлористоводневої кислоти та екстрагували за допомогою DCM (50 мл × 3). Органічні фази об'єднували та концентрували і залишок суспендували з ЕА (300 мл) з одержанням сполуки 11 (10,1 г, вихід: 90 %).

8. Синтез сполуки 10

Додавали EDCI·HCl (2,6 г) у розчин сполуки 9 (1,5 г) та сполуки 11 (1,4 г) у Py (15 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин дегідрували та концентрували, і залишок суспендували з сумішшю MeOH:H₂O=20 мл:20 мл з одержанням сполуки 10 (1,3 г, вихід: 48 %).

9. Синтез сполуки 187, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-етиніл-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид



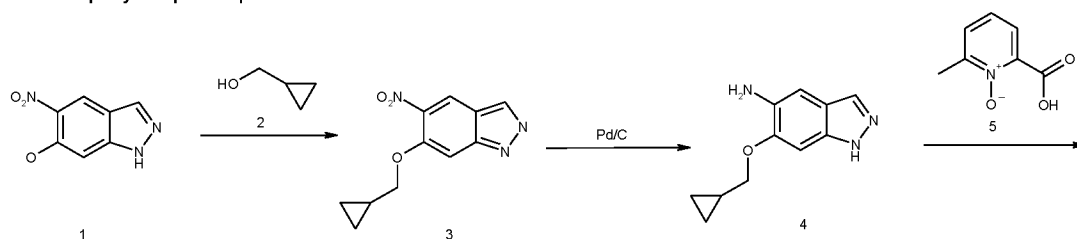
187

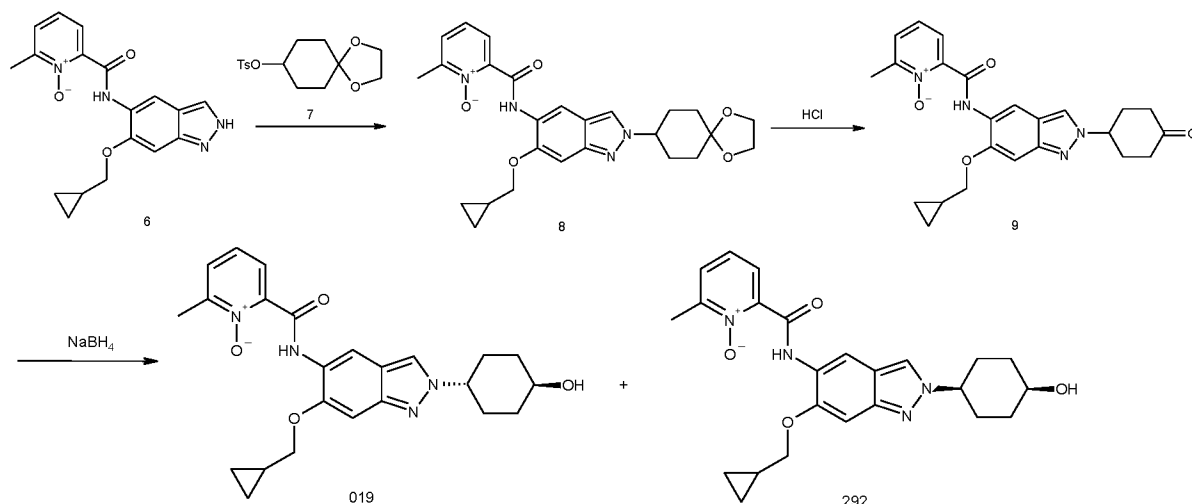
Послідовно додавали сполуку 10 (300 мг), сполуку 5 (444 мг) та карбонат цезію (820 мг) у NMP (10 мл) при 30 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 18 год. Після завершення реакції, як визначали за допомогою LCMS, реакційний розчин охолоджували до 30 °С, додавали воду (15 мл) для гасіння реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=5-90 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 187 (85 мг, вихід: 20 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,14 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,46 (dd, J₁= 7,6 Гц, J₂= 2,8 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,45-7,37 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 4,44-4,33 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 2,69-2,60 (m, 4 H), 2,33-2,27 (m, 4 H), 2,25-2,17 (m, 2 H), 1,90-1,79 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,162 хв., [M+H]⁺=421,2

ПРИКЛАД 14. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 019 ТА СПОЛУКИ 292

Формула реакції





1. Синтез сполуки 3

5 Додавали PPh₃ (15 г) у розчин сполуки 1 (7 г) та сполуки 2 (3,37 г) у THF (200 мл) на льодовій бані. Реакційну систему перемішували протягом 10 хв. Повільно додавали краплями DIAD (3,1 г) у реакційний розчин і реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 18 год. У реакційний розчин додавали воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (40 мл × 4). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової
10 хроматографії на силікагелі (від РЕ:ЕА=10:1 до РЕ:ЕА=2:1) з одержанням сполуки 3 (6,0 г, вихід: 66 %).

2. Синтез сполуки 4

15 Додавали Pd/C (1,0 г, 10 %) у розчин сполуки 3 (6,5 г) в етилацетаті (300 мл) при 15 °С і реакційну систему перемішували при 30 °С протягом 18 год. в атмосфері водню при 760 торр. Реакційний розчин фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 4 (4,5 г, вихід: 80 %).

3. Синтез сполуки 6

20 Додавали EDCI·HCl (2,1 г) у розчин сполуки 4 (1,5 г) та сполуки 5 (1,1 г) у піридині (30 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин концентрували та випарювали, і залишок очищували на колонці з силікагелем (РЕ:ЕА=1:1) з одержанням сполуки 6 (810 мг, вихід: 32 %).

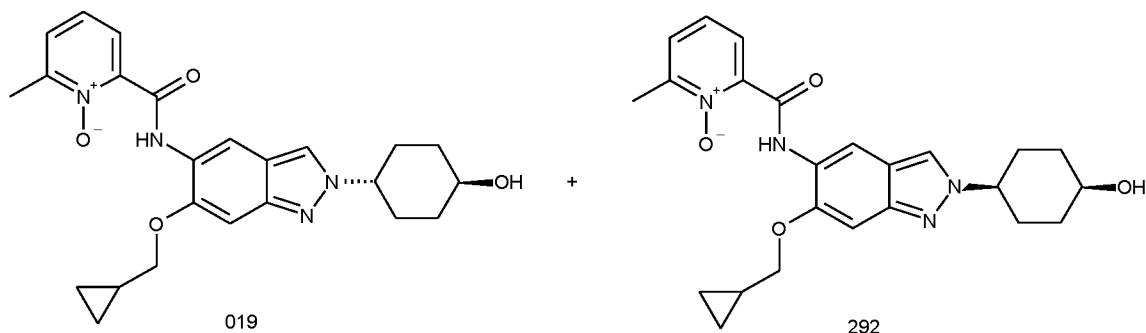
4. Синтез сполуки 8

25 Додавали карбонат цезію (2,3 г) у розчин сполуки 6 (810 мг) та сполуки 7 (1,1 г) у DMF (15 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин додавали у воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=30-55 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 8 (320 мг, вихід: 28 %).

5. Синтез сполуки 9

30 Додавали 4 мл 2 М розчину хлористоводневої кислоти у розчин сполуки 8 (320 мг) у діоксані (4 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до pH >7 за допомогою розчину бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 9 (250 мг, вихід: 86 %).

35 6. Синтез сполуки 019, що являє собою 2-((6-(циклопропілметокси)-2-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид, та сполуки 292, що являє собою 2-((6-(циклопропілметокси)-2-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид



Додавали борогідрид натрію (44 мг) у розчин сполуки 7 (250 мг) в метанолі (5 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 2 год. Реакційний розчин гасили за допомогою розчину хлориду амонію (10 мл) та екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=35-60 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 019 (час утримування Rt=10,7 хв., 77 мг, вихід: 31 %) та сполуки 292 (час утримування Rt=11,1 хв., 12 мг, вихід: 5 %).

Сполука 019.

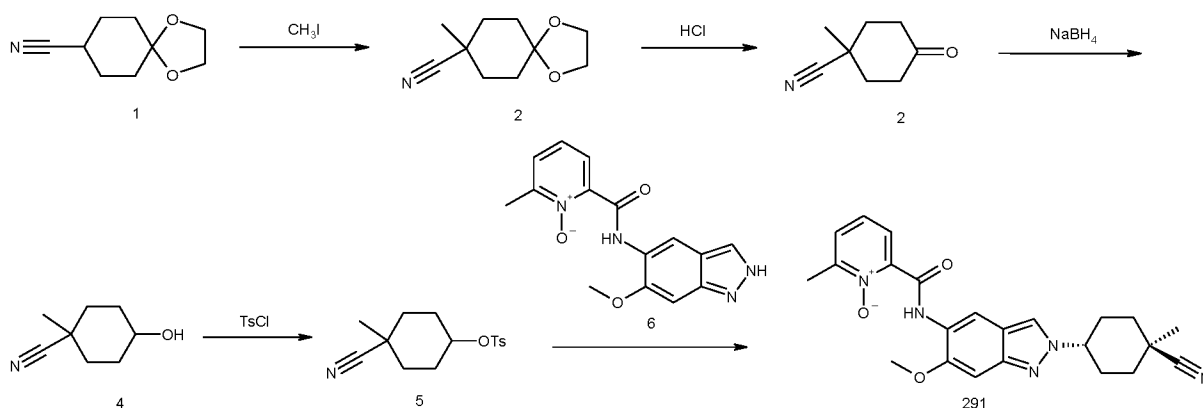
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,31 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,77-7,75 (m, 1 H), 7,56 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,40-4,32 (m, 1 H), 4,02 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 3,56-3,51 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,09-2,05 (m, 2 H), 1,97-1,87 (m, 4 H), 1,44-1,34 (m, 3 H), 0,66-0,61 (m, 2 H), 0,48-0,45 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,391 xB., [M+H]⁺=437,2.

Сполука 292.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,31 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,31-8,29 (m, 2 H), 7,77-7,75 (m, 1 H), 7,57 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,49 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 4,40-4,34 (m, 1 H), 4,02 (d, J=6,8 Гц, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,33-2,22 (m, 2 H), 1,56-1,75 (m, 4 H), 1,66-1,60 (m, 2 H), 1,41-1,34 (m, 1 H), 0,65-0,61 (m, 2 H), 0,49-0,45 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,101 хв., [M+H]⁺=437,2.

ПРИКЛАД 15. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 291

Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Розчиняли сполуку 1 (800 мг) у тетрагідрофурани (10 мл) при 0 °С. Повільно додавали краплями LiHMDS (1 М розчин THF, 5,50 мл) у реакційний розчин при 0 °С, потім реакційний розчин перемішували протягом 60 хв. при 0 °С і повільно додавали йодметан (680 мг). Реакційну систему вводили в реакцію при 0 °С протягом 1,5 год. Після завершення реакції у реакційний розчин додавали насичений розчин хлориду амонію (10 мл) для гасіння реакційної суміші, потім екстрагували етилацетатом (25 мл × 2) та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували на колонці з силікагелем (петролейний етер:етилацетат=7:1) з одержанням сполуки 2 (420 мг. вихід: 55 %).

2. Синтез сполуки 3

Послідовно додавали сполуку 2 (700 мг) та 3 М HCl (18 мл) у тетрагідрофуран (18 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 50 °С протягом 5 год. Після завершення реакції у реакційний розчин додавали водний розчин гідроксиду натрію (3 М) для доведення до pH=8, потім екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2) та концентрували за зниженого тиску. Залишок

очищували на колонці з силікагелем (петролейний етер:етилацетат=4:1) з одержанням сполуки 3 (420 мг, вихід: 78 %).

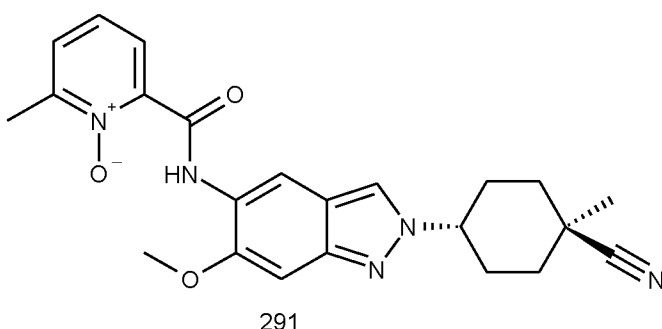
3. Синтез сполуки 4

Розчиняли сполуку 3 (390 мг) в етанолі (8 мл) при 25 °С. У реакційний розчин додавали краплями розчин борогідриду натрію (112 мг) в етанолі (1 мл) при -70 °С та перемішували при -70 °С протягом 1 год. Після завершення реакції у реакційний розчин додавали воду (8 мл) для гасіння реакційної суміші і потім екстрагували етилацетатом (15 мл × 2). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=1:1) з одержанням сполуки 4 (280 мг, вихід: 66 %).

4. Синтез сполуки 5

Послідовно додавали сполуку 4 (250 мг), TosCl (406 мг), DMAP (261 мг) та триетиламін (0,5 мл) у дихлорметан (8 мл) при 28 °С. Реакційну систему перемішували при 28 °С протягом 18 год. Після завершення реакції реакційний розчин концентрували та випарювали, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=6:1) з одержанням сполуки 5 (370 мг, вихід: 64 %).

5. Синтез сполуки 291, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-ціано-4-метилциклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

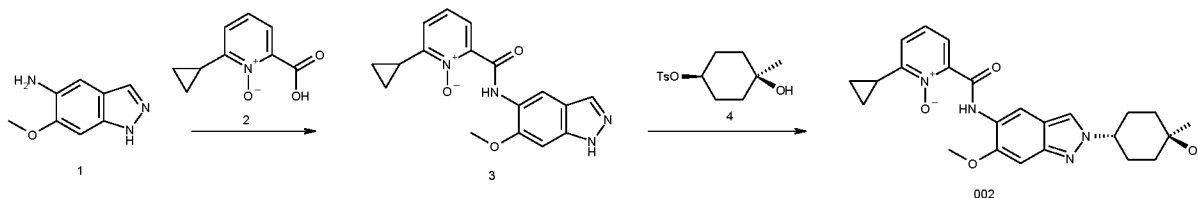


Послідовно додавали сполуку 5 (296 мг), сполуку 6 (350 мг) та карбонат цезію (808 мг) у DMF (6 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 18 год. після завершення додавання. Після завершення реакції додавали воду (10 мл) для гасіння реакційної суміші, реакційний розчин екстрагували двічі етилацетатом (40 мл). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=5-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 291 (80 мг, вихід: 19 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,14 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,45 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 4,53-4,50 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,46-2,39 (m, 2 H), 2,28-2,20 (m, 2 H), 2,02-1,88 (m, 4 H), 1,45 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,310 хв., [M+H]⁺=420,2.

ПРИКЛАД 16. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 002

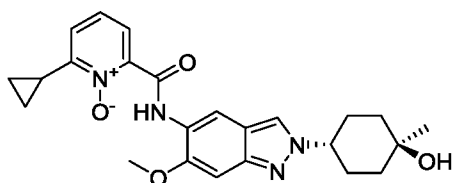
Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Додавали сполуку 2 (1,0 г), сполуку 1 (0,91 г) та EDCI (1,6 г) у піридин (15 мл) при 28 °С. Реакційну систему перемішували при 28 °С протягом 18 год. Після завершення реакції реакційний розчин концентрували за зниженого тиску і залишок суспендували з метанолом та водою з одержанням сполуки 3 (1,0 г, вихід: 56 %).

2. Синтез сполуки 002, що являє собою 2-циклопропіл-6-((2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)піридин-1-оксид



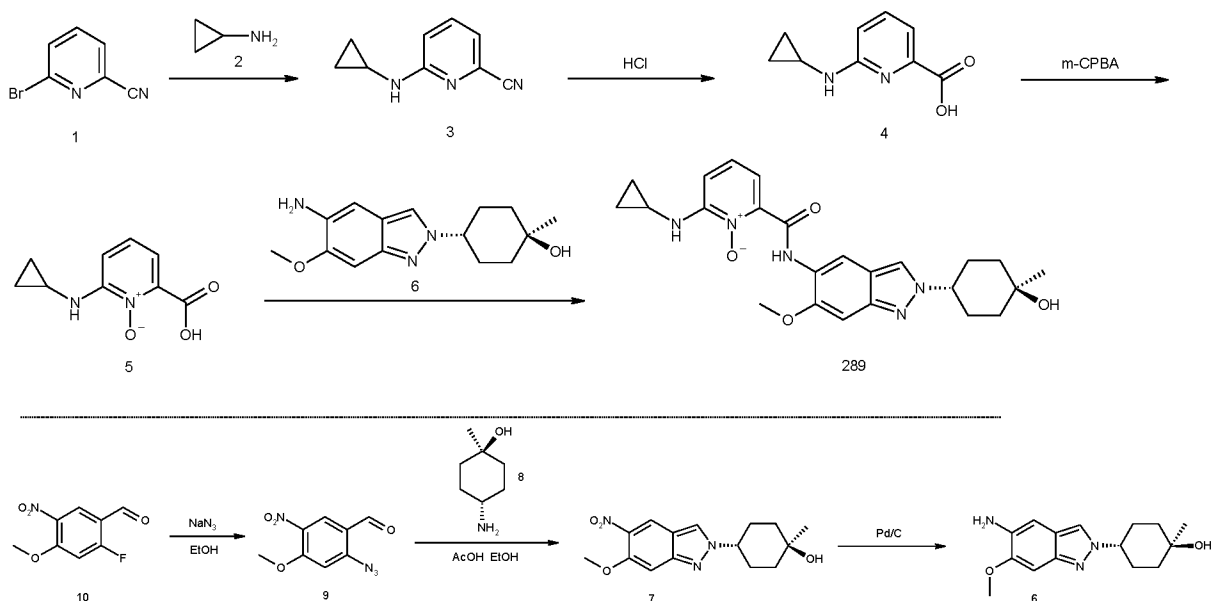
002

Послідовно додавали сполуку 3 (500 мг), сполуку 4 (675 мг) та карбонат цезію (1,26 г) у DMF (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 18 год. Після завершення реакції реакційний розчин охолоджували до 25 °С, додавали воду (5 мл) для гасіння реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O=20-45 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 002 (130 мг, вихід: 19 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,22 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,40 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,37 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,14-7,01 (m, 2 H), 4,46-4,34 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 2,91-2,81 (m, 1 H), 2,30-2,08 (m, 4 H), 1,93-1,82 (m, 2 H), 1,76-1,69 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,32-1,23 (m, 2 H), 0,89-0,76 (m, 2 H). LCMS: Rt=2,859 хв., [M+H]⁺=437,2.

ПРИКЛАД 17. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 289

Формула реакції



1. Синтез сполуки 3

Сполуку 1 (5,0 г), сполуку 2 (2,3 г), карбонат цезію (13,4 г), Pd₂(dba)₃ (0,25 г) та BINAP (0,51 г) послідовно додавали у метилбензол (100 мл) при 26 °С. Реакційну систему перемішували при 80 °С протягом 18 год. в атмосфері азоту. Після завершення реакції реакційний розчин охолоджували до 26 °С, додавали воду (100 мл) та екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат=10:1) з одержанням сполуки 3 (1,3 г, вихід: 30 %).

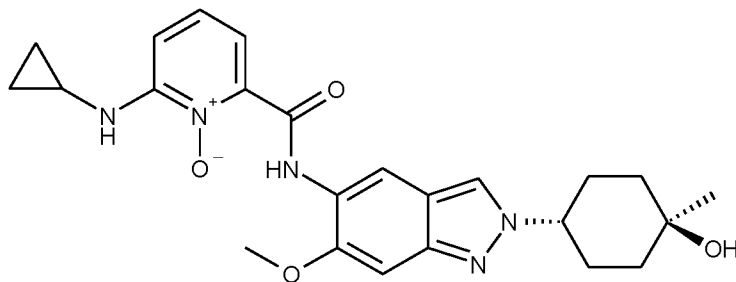
2. Синтез сполуки 4

Додавали гідроксид калію (4,58 г) у розчин сполуки 3 (1,3 г) в етанолі/воді (40 мл/10 мл). Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин регулювали до pH=6 за допомогою 1 М розчину хлористоводневої кислоти та екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Екстракти промивали водою (50 мл) та насиченим сольовим розчином (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 4 (1,12 г, вихід: 77 %).

3. Синтез сполуки 5

Додавали М-СРВА (1,86 г) у розчин сполуки 4 (360 мг) у дихлорметані (50 мл) при 26 °С. Реакційну систему перемішували при 26 °С протягом 3 днів. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували, у фільтрат додавали насичений розчин сульфату натрію, регулювали до pH<7 за допомогою хлористоводневої кислоти, перемішували при 26 °С протягом 2 год. та екстрагували дихлорметаном (200 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (дихлорметан:метанол=20:1) з одержанням сполуки 5 (60 мг, вихід: 15 %).

4. Синтез сполуки 289, що являє собою 2-(циклопропіламіно)-6-((2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)піридин-1-оксид



289

Додавали сполуку 5 (49 мг), сполуку 6 (69 мг), HATU (118 мг) та DIPEA (66 мг) у DMF (5 мл). Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 18 год. Реакційний розчин концентрували за зниженого тиску і залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O=30-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 289 (95 мг, вихід: 83 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,29 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 7,86 (t, J=6,4 Гц, 2 H), 7,41 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 4,43-4,38 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,61 (br s, 1 H), 2,25-2,13 (m, 4 H), 1,89-1,85 (m, 1 H), 1,75-1,64 (m, 4 H), 1,39 (s, 3 H), 0,93-0,90 (m, 2 H), 0,74-0,72 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,308 хв., [M+H]⁺=452,2.

5. Синтез сполуки 9

Додавали NaN₃ (13,2 г) у розчин сполуки 10 (34 г) у етанолі (350 мл) при 0 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год., її безпосередньо застосовували на наступній стадії після завершення реакції.

6. Синтез сполуки 7

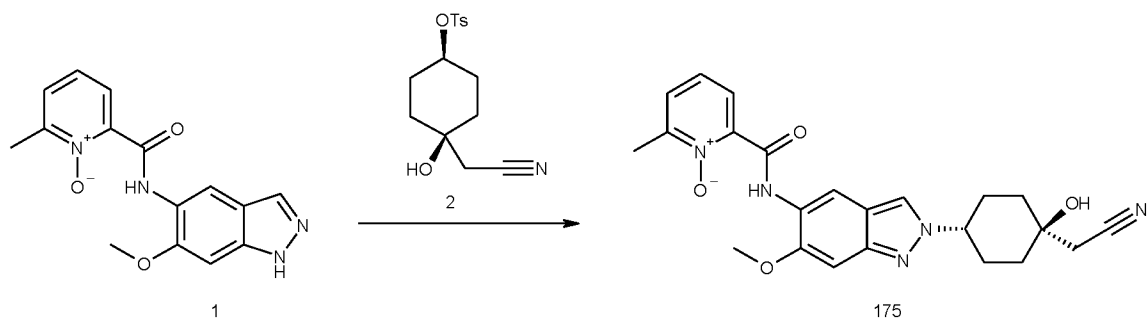
Додавали оцтову кислоту (30,6 г) та сполуку 8 (22 г) у розчин сполуки 9 (0,17 моль) в етанолі (350 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 10 хв. Реакційний розчин нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °С та здійснювали реакцію протягом 16 год. Після завершення реакції частину реакційного розчину концентрували, суспендували з водою (70 мл) та фільтрували з одержанням твердої речовини. Тверду речовину додавали в етанол (200 мл), нагрівали зі зворотним холодильником та розчиняли, додавали н-гептан (200 мл), суспендували протягом 2 год. та фільтрували з одержанням сполуки 7 (35 г, вихід за дві стадії 67 %).

7. Одержання сполуки 6

Додавали Pd/C (150 мг) у розчин сполуки 7 (300 мг) в етилацетаті (50 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням сполуки 6 (260 мг, вихід 96 %).

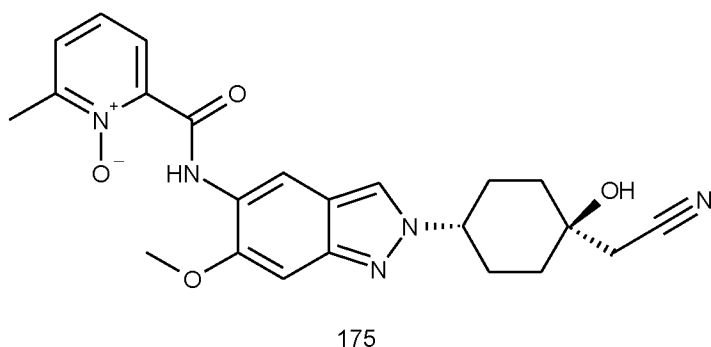
ПРИКЛАД 18. СИНТЕЗ СПОЛУКИ 175

Формула реакції



1. Синтез сполуки 175, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-(ціанометил)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метилпіридин-1-оксид

5



Додавали карбонат цезію (1,4 г) у розчин сполуки 1 (520 мг) та сполуки 2 (806 мг) у DMF (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційний розчин виливали у воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Органічну фазу концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O (0,1 % NH₄HCO₃)=20-40 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 175 (64 мг, вихід: 8 %).

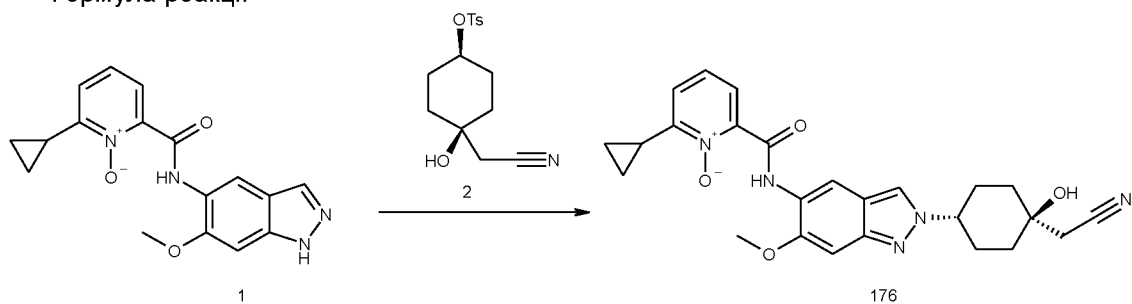
10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,16 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,32-8,29 (m, 1 H), 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,49-4,45 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,14-2,01 (m, 4 H), 1,84-1,80 (m, 2 H), 1,71-1,64 (m, 2 H). LCMS: Rt=9,367 хв., [M+H]⁺=436,2.

15

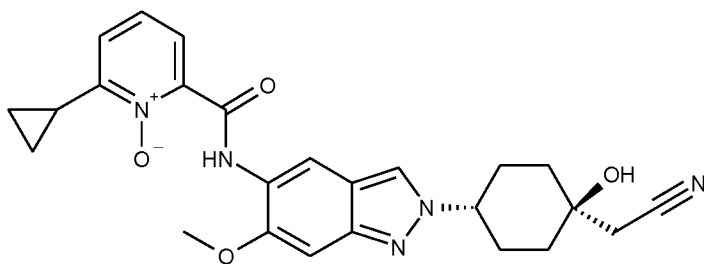
ПРИКЛАД 19. СИНТЕЗ СПЛУКИ 176

Формула реакції



20

1. Синтез сполуки 176, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-(ціанометил)-4-гідроксициклогексил)-6-метокси-2Н-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-циклопропілпіридин-1-оксид



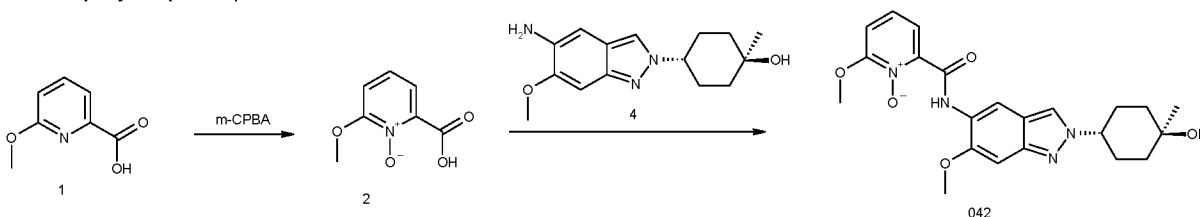
176

Послідовно додавали сполуку 8 (420 мг), сполуку 9 (601 мг) та карбонат цезію (1,06 г) у DMF (10 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 90 °С протягом 16 год. Після
 5 завершення реакції реакційний розчин охолоджували до 25 °С, додавали воду (5 мл) для гасіння реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою
 10 високоефективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O=25-55 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) та за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (дихлорметан:метанол=20:1) з одержанням сполуки 176 (25 мг, вихід: 4 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,25 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,39 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 4,53-4,43 (m, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 2,90-2,81 (m, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 2,33-2,17 (m, 4 H), 2,13-2,03 (m, 2 H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2 H),
 15 1,30-1,26 (m, 2 H), 0,88-0,80 (m, 2 H). LCMS: Rt=3,553 хв., [M+H]⁺=462,2.

ПРИКЛАД 20. СИНТЕЗ СПЛУКИ 042

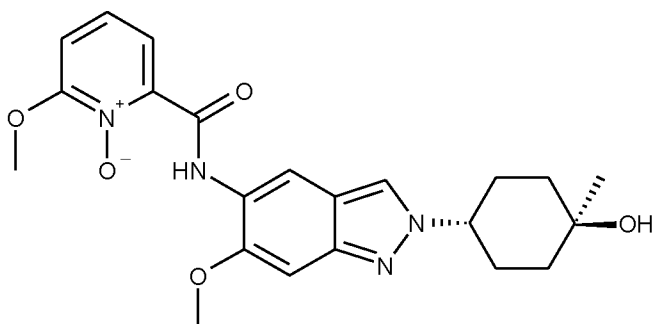
Формула реакції



1. Синтез сполуки 2

Додавали М-СРВА (13,3 г) у розчин сполуки 1 (5,0 г) у дихлорметані (50 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 18 год. Реакційний розчин фільтрували, у
 20 фільтрат додавали насичений водний розчин сульфату натрію (8,2 г), перемішували при 25 °С протягом 2 год. та екстрагували дихлорметаном (50 мл × 3). Екстракти промивали насиченим
 25 сольовим розчином (50 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок суспендували з етилацетатом та очищували з одержанням сполуки 2 (600 мг, вихід: 11 %).

2. Синтез сполуки 042, що являє собою 2-((2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)карбамоїл)-6-метоксипіридин-1-оксид



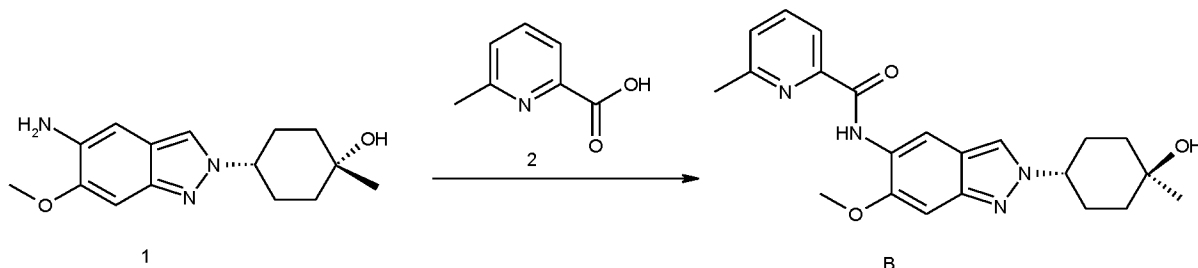
042

Додавали сполуку 2 (92 мг), сполуку 4 (150 мг), НАТУ (311 мг) та триетиламін (165 мг) у DMF

(5 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. Після завершення реакції у реакційний розчин додавали воду (5 мл) для гасіння реакційної суміші та екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O=10-40 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням сполуки 042 (96 мг, вихід: 41 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 14,15 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,22 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,49 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,11-7,02 (m, 2 H), 4,44-4,34 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 2,29-2,08 (m, 4 H), 1,91-1,82 (m, 2 H), 1,73-1,69 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H). LCMS: Rt=2,713 хв., [M+H]⁺=427,2.

Приклад 21. Синтез сполуки В, що являє собою N-(2-((1r,4r)-4-гідрокси-4-метилциклогексил)-6-метокси-2H-індазол-5-іл)-6-метилпіколінамід



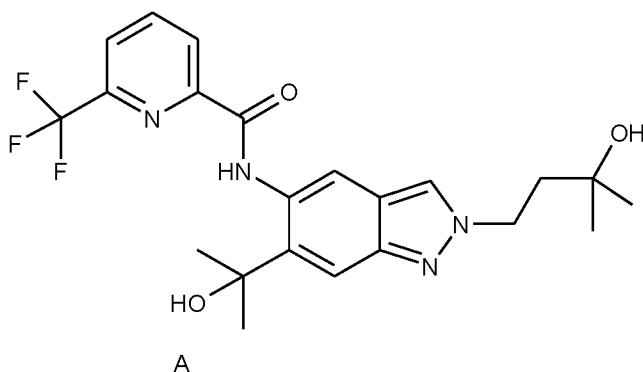
Послідовно додавали сполуку 1 (150 мг), сполуку 2 (75 мг), HATU (249 мг) та DIPEA (141 мг) у DMF (5 мл) при 25 °С. Реакційну систему перемішували при 25 °С протягом 16 год. У реакційний розчин додавали воду (50 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), дегідрували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (CH₃CN:H₂O=30-95 %, УФ: 214 нм, витрата: 15 мл/хв.) з одержанням білої твердої речовини (170 мг, вихід: 79 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,82 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,43-4,37 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,27-2,13 (m, 4 H), 1,89 (br s, 1 H), 1,76-1,68 (m, 4 H), 1,40 (s, 3 H). LCMS: Rt=3,604 хв., [M+H]⁺=395,2.

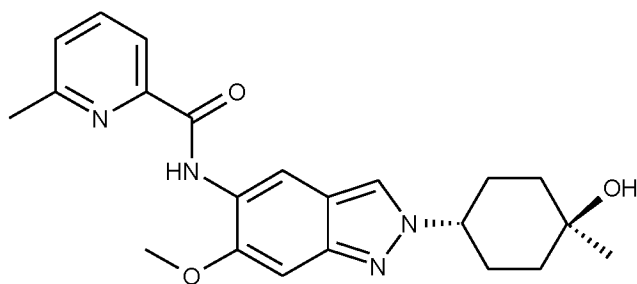
Біологічна оцінка

Наступні тестові приклади застосовуються для додаткового пояснення даного винаходу, але не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Структура сполуки А у біологічних тестових прикладах:



Структура сполуки В, синтезована у прикладі 21, у біологічних тестових прикладах:



B

Тестовий приклад 1. Визначення інгібування IRAK4 людини сполуками, розкритими у даному документі

5 Основні матеріали

ATP (Sigma, № за кат. A7699-1G)

DMSO (Sigma, № за кат. D2650)

EDTA (Sigma, № за кат. E5134)

HEPES (Sigma, № за кат. V900477-500G)

10 DTT (Sigma, № за кат. D0632-25g)

Brij-35 (Sigma, № за кат. B4184)

96-лунковий планшет (Corning, № за кат. 3365)

384-лунковий планшет (Corning, № за кат. 3573)

Процедури

15 Інгібіторну активність сполук щодо IRAK4 за концентрацією K_m ATP вимірювали у IRAK4 MSA (Mobility-Shift Assay, виявлення мобільності за технологією мікрорідких чіпів), як описано нижче.

Рекомбінантний злитий білок N-кінцевого GST (глутатіон-S-трансфераза) та IRAK4 людини застосовували як фермент (GST-IRAK4, кіназа IRAK4 (Carna, № за кат. 09-145)) з кінцевою концентрацією 1 нМ; ATP (Sigma, № за кат. A7699-1G) характеризувалась кінцевою концентрацією 37 мкМ;

субстрати, які застосовували для кіназної реакції, являли собою поліпептид, мічений 5-FAM (5-карбоксифлуоресцеїном) (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH), та субстратний пептид FAM-P8 (GL Biochem, № за кат. 112396) з кінцевою концентрацією 5 мкМ.

25 У даному аналізі вихідні розчини сполуки з концентрацією 500 мкМ одержували у 100 % DMSO та серійно розбавляли у 4 рази до 10-ого градієнта концентрації з 100 % DMSO із подальшим 10-кратним розбавленням у буфері сполуки (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35) з одержанням проміжних розбавлень сполук у кінцевій концентрації 10 мкМ – 0,04 нМ, що містять 10 % DMSO. Переносили 5 мкл проміжного розбавлення у чорний 384-лунковий планшет.

30 IRAK4 розбавляли до 2,5 нМ у кіназному буфері (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35, 2 мМ DTT). Переносили 10 мкл розбавлення IRAK4 у 384-лунковий планшет та сумісно інкубували зі сполукою протягом 10-15 хв.

35 Субстрат та ATP розбавляли до 12,5 мкМ та 92,5 мкМ реакційним буфером (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35, 10 мМ $MgCl_2$) відповідно. Переносили 10 мкл розбавлення у 384-лунковий планшет та інкубували при 28 °C протягом 1 год. Реакцію припиняли шляхом додавання 25 мкл 50 мМ EDTA у 384-лунковий планшет.

40 Ступінь інгібування IRAK4 сполуками розраховували шляхом вимірювання ступеня фосфорильованого субстрату із застосуванням рідера Caliper EZ (PerkinElmer) та IC_{50} розраховували за допомогою програмного забезпечення XL-fit.

Результати показують, що сполуки, розкриті у даному документі, мають значний ефект інгібування щодо активності IRAK4, і IC_{50} (нМ) складає менше ніж 100, переважно менше ніж 30. Зокрема, деякі ілюстративні значення активності сполуки є наступними.

45 Значення IC_{50} для сполук, розкритих у даному документі, що пригнічують активність IRAK4 людини, показані у таблиці 1.

Таблиця 1

IC₅₀ щодо активності інгібування IRAK4 людини

ID сполуки	IC ₅₀ (нМ)
Сполука В	30,0
001	6,0
002	3,7
010	11,0
013	7,6
014	2,5
015	5,4
016	8,1
019	8,1
025	13,0
163	23,0
175	7,1
176	4,3
187	9,2
218	8,3
220	14,0
284	28,0
285	5,9
286	14,0
287	13,0
288	13,0
289	1,7
291	14,0
292	14

Тестовий приклад 2. Визначення інгібування IRAK1 людини сполуками, розкритими у даному документі

5 У цьому аналізі оцінювали ефект сполук щодо інгібування активності IRAK1 людини з тими ж матеріалами, що й у тестовому прикладі 1.

10 Інгібіторну активність сполук щодо IRAK1 за концентрацією K_m ATP вимірювали у IRAK1 MSA (Mobility-Shift Assay, виявлення мобільності за технологією мікрорідких чіпів), як описано нижче. Реконбінантний злитий білок N-кінцевого GST (глутатіон-S-трансфераза) та IRAK1

10 людини застосовували як фермент (GST-IRAK1, кіназа IRAK1, C_{arna}) з кінцевою концентрацією 3 нМ; ATP (Sigma) характеризувалась кінцевою концентрацією 97 мкМ; субстрати, застосовувані для кіназної реакції, являли собою поліпептид, мічений 5-FAM (5-карбоксифлуоресцеїном) (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH), та субстратний пептид FAM-P8 (GL Biochem) у кінцевій концентрації 5 мкМ.

15 У даному аналізі вихідні розчини сполуки з концентрацією 500 мкМ одержували у 100 % DMSO та серійно розбавляли у 4 рази до 10-ого градієнта концентрації з 100 % DMSO із подальшим 10-кратним розбавленням у буфері сполуки (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35) з одержанням проміжних розбавлень сполук у кінцевій концентрації 10 мкМ – 0,04 нМ, що містять 10 % DMSO. Переносили 5 мкл проміжного розбавлення у чорний 384-лунковий

20 планшет.

IRAK1 розбавляли до 7,5 нМ у кіназному буфері (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35, 2 мМ DTT). Переносили 10 мкл розбавлення IRAK1 у 384-лунковий планшет та сумісно інкубували зі сполукою протягом 10-15 хв.

25 Субстрат та ATP розбавляли до 12,5 мкМ та 242,5 мкМ реакційним буфером (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,00015 % Brij-35, 10 мМ MgCl₂) відповідно. Переносили 10 мкл розбавлення у 384-лунковий планшет та інкубували при 28 °C протягом 1 год. Реакцію припиняли шляхом додавання 25 мкл 50 мМ EDTA у 384-лунковий планшет.

30 Ступінь інгібування IRAK1 сполуками розраховували шляхом вимірювання швидкості фосфорильованого субстрату за допомогою рідера Caliper EZ (PerkinElmer) та IC₅₀ розраховували за допомогою програмного забезпечення XL-fit.

Результати показують, що сполуки, розкриті у даному документі, мають значну селективну активність інгібування щодо IRAK4, і IC_{50} (нМ) співвідношення IRAK1 до IRAK4 складає більше ніж 500, переважно більше ніж 200. Зокрема, деякі ілюстративні значення активності сполуки показані нижче. Значення IC_{50} для сполук, розкритих у даному документі, що пригнічують активність IRAK1 людини, показані у таблиці 2.

Таблиця 2

IC_{50} щодо активності інгібування IRAK1 людини

ID сполуки	IRAK1 IC_{50} (нМ)	IRAK1 IC_{50} (нМ) / IRAK4 IC_{50} (нМ)
163	2993	130,1
001	4039	673,2

Як можна побачити з таблиці 2, сполуки, розкриті у даному документі, характеризуються значною селективністю щодо IRAK4 людини у порівнянні з IRAK1.

Тестовий приклад 3. Експерименти для визначення hERG сполук, розкритих у даному документі

У даному експерименті оцінювали безпеку щодо серця сполук, розкритих у даному документі, і для виявлення застосовували стабільну клітинну лінію HEK-293, що експресує іонний канал калію hERG.

Прилади

Ампліфікатор: одержували від HEKA (Німеччина), EPC10

Мікроманіпулятор: одержували від Sutter Instruments (США), MP225

Знімач мікропіпеток: одержували від Sutter Instruments (США), P97

Мікроскоп: одержували від Nikon, TE300

Капілярна скляна трубка: одержували від Sutter Instruments (США), BF150-86-10

Програмне забезпечення для збору та аналізу даних: PatchMaster, Igor Pro 6.0 та GraphPad Prism 5.0

Процедури

Вихідні розчини тестової сполуки розбавляли у DMSO з розбавленнями 0,3 мМ, 1 мМ та 3 мМ. Вихідні розчини тестової сполуки розбавляли у позаклітинному буфері (140 мМ NaCl, 3,5 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ $CaCl_2$, 10 мМ глюкози, 10 мМ HEPES, 1,25 мМ NaH_2PO_4 , регулювали до pH 7,4 за допомогою NaOH) з одержанням робочих розчинів тестових сполук з концентраціями 0,3 мМ, 1 мМ, 3 мМ, 10 мМ та 30 мМ. Робочі розчини тестових сполук обробляли ультразвуком протягом 20 хв.

Фіксація потенціалу клітинної мембрани Під інвертованим мікроскопом реєструвальні електроди контролювали за допомогою мікроманіпулятора, щоб вони контактували з клітиною. Для створення з'єднання у формі G-омега було прикладено негативну напругу. Після формування з'єднання у формі G-омега була надана швидка компенсація ємності. Під безперервною негативною напругою клітинна мембрана була розірвана, щоб утворити конфігурацію запису цілої клітини. У конфігурації запису цілої клітини була надана компенсація повільної ємності, а також записані значення ємності мембрани та послідовного опору.

Схема стимуляції напругою клітинного hERG калієвого каналу Напруга затискання клітинної мембрани становила -80 мВ; напругу спочатку підвищили з -80 мВ до +30 мВ, утримували протягом 2,5 с та швидко підвищували до -50 мВ протягом 4 с, у такий спосіб збуджували струмом залишковий струм каналу hERG. Збір даних проводили кожні 10 с. Для визначення струму стоку застосовували -50 мВ.

Покривні скельця із поміщеними клітинами поміщали в камеру запису інвертованого мікроскопа. Негативний контроль та досліджувані сполуки протікали крізь камеру запису в порядку зростання концентрації шляхом перфузії тяжіння, щоб швидко діяти на клітини. Під час запису позаклітинний буфер безперервно циркулював за допомогою вакуумного насоса. Струм, виявлений у клітині в негативному контролі, застосовували як фон для клітини. Забезпечували дію кожного значення концентрації протягом 5 хв. або поки струм не стабілізується. Усі експерименти проводили за кімнатної температури.

Аналіз даних

Спочатку нормалізували струм кожного значення концентрації

$$\left(\frac{\text{Піковий залишковий струм сполуки}}{\text{Піковий залишковий струм носія}} \right),$$

а потім розраховували ступінь інгібування

$$\left(1 - \frac{\text{Піковий залишковий струм сполуки}}{\text{Піковий залишковий струм носія}}\right)$$

Основні статистичні дані розраховували для кожного значення концентрації, у тому числі середнє значення, стандартне відхилення (SD), стандартну похибку (SE) та повтори (n). Криву залежності від дози підбирали за наступним рівнянням і розраховували половину максимальної концентрації інгібування (IC₅₀) тестової сполуки.

5 При цьому C являє собою концентрацію тестової сполуки, IC₅₀ являє собою половину максимальної концентрації інгібування, а h являє собою коефіцієнт Гілла. Підбір кривої та розрахунок IC₅₀

проводили за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0.

10 Результати показують низькі значення ступеня інгібування сполук, описаних у даному документі, щодо hERG людини, які навіть значно перевершують контрольну сполуку А. Ступінь інгібування сполук при 30 мкМ щодо hERG складає менше ніж 50 %, переважно менше ніж 30 % інгібування сполуки А. Зокрема, деякі ілюстративні значення ступеня інгібування сполуки є наступними.

Таблиця 3

30 мкМ інгібування щодо hERG

ID сполуки	інгібування щодо hERG (30 мкМ)
A	27,10 % ±1,74 %
163	8,73 % ±1,37 %
001	5,09 % ±2,43 %

15 Як можна побачити з таблиці 3, сполуки, розкриті у даному документі, характеризуються низькими значеннями ступеня інгібування щодо hERG людини, при цьому вони мають значну перевагу над сполукою А.

20 Тестовий приклад 4. Визначення залежності інгібування від часу (TDI) для сполук, розкритих у даному документі

Метою даного дослідження було дослідити залежний від часу ефект інгібування сполук щодо CYP3A4 у надродині P450 людини. Змішані мікросоми печінки людини, які застосовували у даному аналізі, були придбані у Corning (США).

25 Тестові сполуки спільно інкубували з мікросомами печінки людини та субстратом-зондом мідазоламом (CYP3A4), і концентрацію тестових сполук встановлювали на рівні 30 мкМ. Реакцію ініціювали шляхом додавання коферменту NADPH і завершували шляхом додавання ацетонітрилу, попередньо розчиненого у внутрішньому стандарті. Після осадження білків надосадову рідину центрифугували. Характерний метаболіт 1-гідроксимідазолам (CYP3A4) у надосадовій рідині аналізували за допомогою LC-MS/MS. На основі отриманих даних було

30 остаточно проаналізовано вплив досліджуваних сполук на продукування характерних метаболітів. Застосовували селективний інгібітор (верапаміл у випадку CYP3A4-M) як позитивний контроль.

35 Результати показують, що сполуки у прикладах даного винаходу не мають значного залежного від часу інгібування щодо CYP3A4 людини. Зокрема, значення TDI деяких ілюстративних сполук є наступними.

Таблиця 4

Залежне від часу інгібування (TDI) щодо CYP3A4 людини з концентрацією 30 мкМ

ID сполуки	TDI (3A4, 30мкМ)
001	-3,68 %
014	+3,85 %

Тестовий приклад 5. Визначення даних щодо зв'язування з білками плазми (PPB) сполук, розкритих у даному документі

40 Метою даного експерименту було визначення даних щодо зв'язування з білками плазми (PPB) сполук, розкритих у даному документі

В експерименті PPB остаточно матриця введення містила тестову сполуку або ілюстративну сполуку з концентрацією 1 мкМ та DMSO із вмістом 0,2 %.

Збір зразків у початковий час 25 мкл матриці, що містить сполуку, додавали в пустий 96-лунковий планшет для збору та зберігали планшет при -20 °С.

Одержували урівноважений діалізний прилад. Додавали 100 мкл буфера до приймальної сторони рівноважного діалізного планшета. Потім додавали 100 мкл матриці для введення, що містить сполуку або ілюстративну сполуку, до сторони введення рівноважного діалізного планшета. Одержаний рівноважний діалізний планшет поміщали в шейкер при 37 °С для струшування протягом 5 год. при 60 об./хв.

Зразок одержували наприкінці культивування (5 год.).

Одержання зразка на приймальній стороні. Вилучали 25 мкл зразка з приймальної сторони і поміщали у 96-лунковий планшет для збору зразків і додавали 25 мкл відповідної матриці (холостого контролю у вигляді плазми крові) для перемішування; додавали 200 мкл ACN, що містить внутрішній стандарт, струшували протягом 10 хвилин при 600 об./хв. та центрифугували при 5594 g протягом 15 хв.

Одержання зразка на стороні введення. Вилучали 25 мкл зразка, що містить досліджувану сполуку та ілюстративну сполуку, з боку введення було вилучено і додано 25 мкл холостого буфера для змішування; додавали 200 мкл ACN, що містить внутрішній стандарт, струшували протягом 10 хвилин при 600 об./хв. та центрифугували при 5594 g протягом 15 хв.

Підготовка зразка в початковий час. Зразок, що містив досліджувану сполуку та ілюстративну сполуку, повторно розплавлювали при 37 °С в початковий час, а потім змішували з відповідною матрицею (холостий буфер) у такому ж об'ємі (25 мкл); додавали 200 мкл ACN, що містить внутрішній стандарт, струшували протягом 10 хвилин при 600 об./хв. та центрифугували при 5594 g протягом 15 хв.

Після центрифугування всіх зразків відбирали 50 мкл надосадової рідини та додавали в 50 мкл надчистої води для змішування, а зразки направляли на рідинну хроматографію-мас-спектрометрію.

Результати показують, що сполуки в прикладах даного винаходу мають помірну швидкість зв'язування з білками плазми крові людини, щурів та мишей і мають невелику різницю в зв'язуванні між видами, яка навіть може бути значно меншою, ніж у контрольної сполуки А. Зокрема, дані РРВ для деяких зразкових сполук є наступними.

Таблиця 5

Дані щодо зв'язування з білками плазми крові (РРВ).

Вид ID сполуки	Дані щодо зв'язування з білками плазми крові (% зв'язування)		
	Людина	Миша	Щур
А	99,02	85,18	86,99
013	80,90	76,20	81,70
001	81,00	79,90	84,70
163	81,66	83,78	80,59
016	86,90	87,70	90,10

Тестовий приклад 6. Інгібування вивільнення цитокінів TNF-α у самиць мишей Balb/c, індукованих LPS, сполуками, розкритими у даному винаході

Процедури

Самиці мишей Balb/c були рандомізовані на групи, кожна з яких містила по 4 миші, у тому числі групу контроль + носій, групу модель + носій, групу модель + ілюстративний приклад та групи модель + сполука. Контрольні тварини отримували внутрішньоочеревинну ін'єкцію фізіологічного розчину (10 мл/кг), а модельні тварини отримували стимуляцію LPS (Sigma № за кат. L2630, і. р., 10 мл/кг, 0,2 мг/кг). До досліджуваних сполук послідовно додавали DMSO, Solutol та 10 mM PBS для одержання розчину або суспензії з потрібною концентрацією для введення. Для носія змішували DMSO, Solutol та 10 mM PBS у об'ємному співвідношенні 5:15:80. Тваринам вводили через пероральний зонд (10 мл/кг) за 16 год. до стимуляції LPS (або фізіологічним розчином) у попередньо визначеній дозі та умишляли за допомогою CO₂ через 1,5 год. після стимуляції для забору крові з серця. Цільну кров не піддавали антикоагуляції, інкубували у вологому льоді протягом 1,5 год. та центрифугували при 2000 g при 4 °С протягом 10 хв. для відділення сироватки крові. Сироватку заморожували при -80 °С для аналізу TNF-α. Кількісне визначення TNF-α проводили за допомогою набору TNF-α ELISA згідно з інструкціями виробника. Показання поглинання при A450 були виміряні за допомогою мікропланшет-рідера SpectraMax i3x (Molecular Device) для розрахунку пригнічення сполук, а

IC₅₀ розраховували за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 7.0.

Результати випробувань показують, що сполуки в прикладах даного винаходу характеризуються значним пригнічувальним ефектом щодо вивільнення цитокінів TNF- α у індукованих LPS самиць мишей Balb/c, і ступінь інгібування складає більше ніж 50 %, переважно більше ніж 70 %. Зокрема, деякі ілюстративні значення ступеня інгібування сполуки є наступними.

Таблиця 6

Ступінь інгібування вивільнення цитокінів TNF- α у самиць мишей Balb/c, індукованих LPS

ID сполуки	Ступінь інгібування (%) TNF- α
013	76,29
001	74,00
163	71,56
016	78,71

Тестовий приклад 7. Визначення інгібування п'яти основних підтипів ферменту CYP450 у мікросомах печінки людини сполуками, розкритими у даному документі

Метою даного дослідження було дослідити інгібувальний ефект тестових сполук щодо 5 основних ферментів у надродині P450 людини, CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4-M. Змішані мікросоми печінки людини, використані в даному аналізі, були придбані у Corning (США). Тестову сполуку (сполуку 14) спільно інкубували за 7 значень концентрації з мікросомами печінки людини та п'ятьма субстратами зонда (фенацетин у випадку CYP1a2, диклофенак у випадку CYP2C9, мефенітоїн у випадку CYP2C19, декстрометорфан у випадку CYP2D6, мідазолам у випадку CYP3A4-M, змішаний). Див. таблицю нижче. Реакцію ініціювали шляхом додавання коферменту NADPH і завершували шляхом додавання ацетонітрилу, що містив внутрішній стандарт. Після осадження білків надосадову рідину центрифугували. Характерні метаболіти в надосадовій рідині (ацетамінофен для CYP1A2, 4-гідроксидиклофенак у випадку CYP2C9, 4-гідроксимефенітоїн у випадку CYP2C19, декстрорфан у випадку CYP2D6 1-гідроксимідазолам у випадку CYP3A4-M) аналізували за допомогою LC-MS. На основі отриманих даних було остаточно проаналізовано вплив досліджуваних сполук на продукування характерних метаболітів. Селективний інгібітор (кетоконазол у випадку CYP3A4-M) можна застосовувати як позитивний контроль. Усі зразки тестували у двох повторностях.

Результати тестів показують, що всі сполуки із прикладів даного винаходу не мають явного інгібувального ефекту щодо 5 підтипів CYP людини, а інгібувальний ефект щодо 3 підтипів 1A2, 2C9 та 2C19, очевидно, є меншим, ніж у контрольної сполуки А. Зокрема, деякі зразкові значення ступеня інгібування сполуки є наступними.

Таблиця 7

Інгібування сполук щодо п'яти основних підтипів ферменту CYP450 у мікросомах печінки людини CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4 (IC₅₀, nM)

Підтип ID сполуки	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
A	2,91	19,06	23,48	>30	>30
001	>30	>30	>30	>30	>30
163	>30	>30	>30	>30	>30

Тестовий приклад 8. РК сполук, розкритих у даному документі, у щурів

Щури, яких використовували для фармакокінетичного дослідження у переважному прикладі в даному винаході, були самцями щурів SD SPF класу (B&K Universal, Шанхай).

Спосіб введення: однократна доза через зонд або внутрішньовенну ін'єкцію.

Точки відбору зразків: 0,083 год., 0,25 год., 0,5 год., 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 8 год. та 24 год. після введення.

Обробка зразка. Збирали 0,2 мл венозної крові та забезпечували її відстоювання на льоду перед центрифугуванням для відділення плазми крові (умови центрифугування: 8000 об./хв., 6 хв., 4 °C). Відділену плазму крові зберігали при -80 °C перед аналізом.

Внутрішній стандартний робочий розчин. Відповідну кількість основного розчину толбутаміду, що являє собою внутрішній стандарт, при 645000 нг/мл додавали у мірну колбу та

розбавляли до об'єму метанолом. Розчин ретельно перемішували з одержанням робочого розчину внутрішнього стандарту з концентрацією 50 нг/мл.

5 Попередня обробка зразків. 50 мкл плазми крові додавали в центрифужну пробірку об'ємом 1,5 мл і додавали 250 мкл розчину внутрішнього стандарту (метанол такого ж об'єму для холостого контролю). Розчин добре перемішували за допомогою вортекс-мішалки та центрифугували протягом 5 хв. при 14000 об./хв. Переносили 200 мкл надосадової рідини в 96-

лунковий планшет для подання зразків і завантажували в систему PX-MC/MC.

Умови LC

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм (50 мм × 2,10 мм)

10 Рухома фаза: А: 0,1 % водний розчин мурашиної кислоти; В: 0,1 % розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Витрата: 0,5 мл/хв.

Системою обробки даних було програмне забезпечення Analyst (Applied Biosystems, США, версія 1.5.5).

15 Результати показують, що сполуки в прикладах даного винаходу мають належні фармакокінетичні характеристики на прикладі мишей, демонструють чудову експозицію та час утримання у тварин, а також характеризуються відповідним періодом напіввиведення та належною абсорбцією лікарського засобу. Зокрема, фармакокінетичні дані деяких ілюстративних сполук є наступними.

20

Таблиця 8

Дані фармакокінетичних досліджень щодо однократного перорального введення дози за допомогою зонду різних сполук у мишей ICR

№ сполуки	РК для перорального введення дози							
	Доза	Склад	Час досягнення піку	Пікова концентрація	Площа під кривою	Площа під кривою	Період напів-виведення	Середній час утримування
	Доза (мг/кг)	Склад	t _{max} (год.)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-t} (Нг/мл×год.)	AUC _{0-∞} (Нг/мл×год.)	t _{1/2} (год.)	MRT (год.)
163	40	15 % solutol HS15+85 % PBS	4	25875	206683	206702	3,62	6,75
001	40	15 % solutol HS15+85 % PBS	4	24153	293784	375482	11,47	15,31
013	40	15 % solutol HS15+85 % PBS	1	18924	160198	182133	7,23	10,41

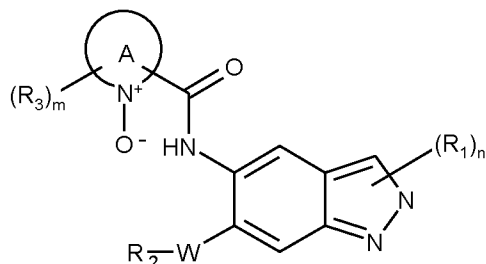
Приклади даного винаходу описані вище. Проте даний винахід не обмежений вказаними вище прикладами. Будь-яка модифікація, еквівалент, поліпшення тощо, здійсненні без відхилення від сутності та ідеї даного винаходу, повинні підпадати під обсяг захисту даного винаходу.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або її стереоізомер, рацемат, таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль:

30



, формула I

де

35

кільце А являє собою 5-14-членний гетероарил або 5-12-членний гетероциклі, що містить щонайменше один N;

кожний із R_1 та R_3 незалежно вибраний із водню, галогену, CN, OH та наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R: (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, C_{6-20} арилу або 5-14-членного гетероарилу та - NR_aR_b ;

R_2 вибраний із галогену, CN, OH та наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R: (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, C_{6-20} арилу або 5-14-членного гетероарилу та - NR_aR_b ;

W вибраний із O, S, NH та одинарного зв'язку;

кожний із R_a та R_b незалежно вибраний із H та (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу;

кожний R незалежно вибраний із галогену, CN, OH, SH, NR_aR_b та наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R": (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілу, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, C_{3-12} циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу та C_{6-20} арилу або 5-14-членного гетероарилу;

кожний R" незалежно вибраний із галогену, CN, OH, SH та NR_aR_b ; i

n вибраний із 1, 2 та 3; i

m вибраний із 1, 2, 3, 4, 5 та 6.

2. Сполука за п. 1, де кожний (C_1-C_{12}) аліфатичний гідрокарбіл, що необов'язково містить один, два або більше гетероатомів, незалежно вибраний із (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілокси, (C_1-C_{12}) аліфатичного гідрокарбілтію, (C_1-C_6) аліфатичний гідрокарбілокси- (C_1-C_6) аліфатичного гідрокарбілу, (C_1-C_6) аліфатичний гідрокарбілтію- (C_1-C_6) аліфатичного гідрокарбілу, N- (C_1-C_3) аліфатичний гідрокарбіламіно- (C_1-C_6) аліфатичного гідрокарбілу та N,N-ді- (C_1-C_3) аліфатичний гідрокарбіламіно- (C_1-C_6) аліфатичного гідрокарбілу;

кільце A вибране із піридину, піролу, піперидину та тетрагідропіролу;

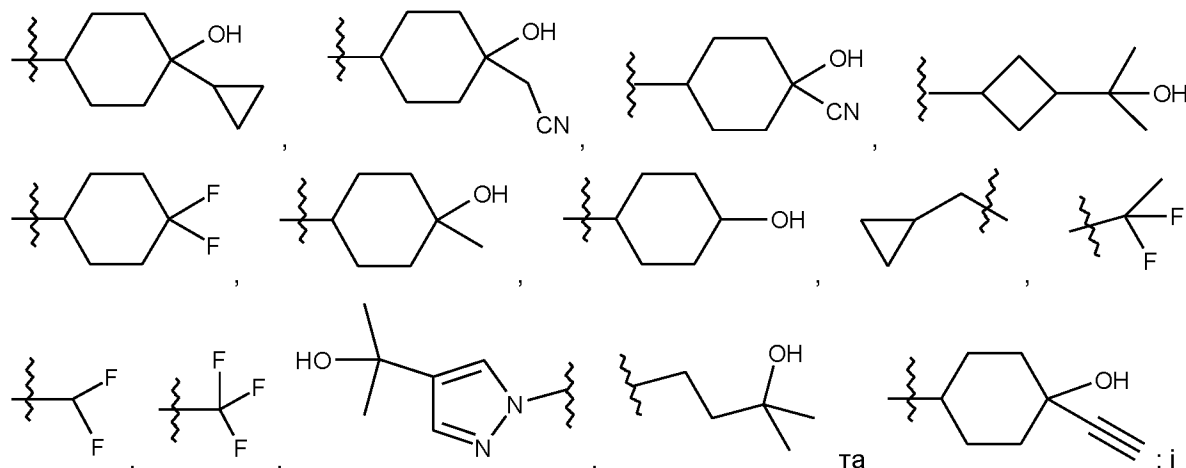
кожний (C_1-C_{12}) аліфатичний гідрокарбіл незалежно вибраний із (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу та (C_2-C_6) алкінілу;

кожний галоген незалежно вибраний із F, Cl, Br та I; i

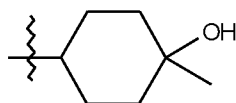
кожний C_{3-12} циклоалкіл незалежно вибраний із циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу та циклогексилу.

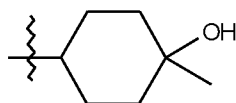
3. Сполука за п. 1 або 2, де

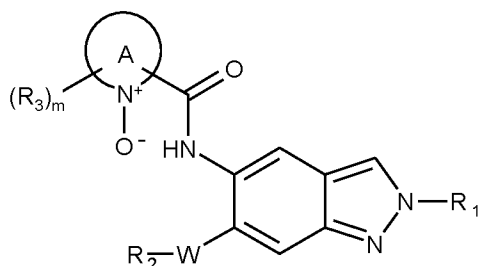
кожний із R_1 , R_2 та R_3 незалежно вибраний із наступних груп, необов'язково заміщених одним, двома або більше R: метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, н-пентилу, ізопентилу, неопентилу, н-гексилу, етенілу, 1-пропенілу, 2-пропенілу, 1-метилетенілу, 1-бутенілу, 1-етилетенілу, 1-метил-2-пропенілу, 2-бутенілу, 3-бутенілу, 2-метил-1-пропенілу, 2-метил-2-пропенілу, 1-пентенілу, 1-гексенілу, етинілу, 1-пропінілу, 2-пропінілу, 1-бутинілу, 1-метил-2-пропінілу, 3-бутинілу, 1-пентинілу, 1-гексинілу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, метокси, етоксилу, пропоксиди, пентилокси, метоксиметилу, етоксиметилу, пропоксиметилу, метоксидетилу, етоксидетилу, пропоксидетилу, метоксипропілу, етоксипропілу, пропоксипропілу, N-метиламінометилу, N-метиламіноетилу, N-етиламіноетилу, N,N-диметиламінометилу, N,N-диметиламіноетилу, N,N-діетиламіноетилу, аміно, N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, тетрагідропіролілу, піперидинілу, піридинілу, піразинілу, піролілу, імідазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізоксазолілу,



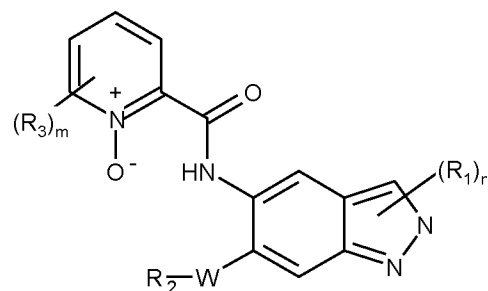

 " " позначає точку приєднання групи.



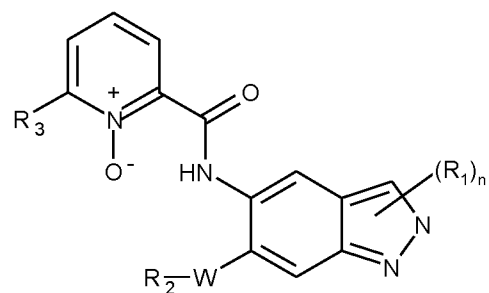
4. Сполука за п. 1, де R_1 являє собою , або її стереоізомер.
5. Сполука за п. 1, де кожен з R_2 та R_3 незалежно являє собою метил або етил, необов'язково заміщений одним, двома або більше R.
- 5 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де сполука являє собою сполуку формули Ia, формули Ib, формули Ic, формули Id або формули Ie:



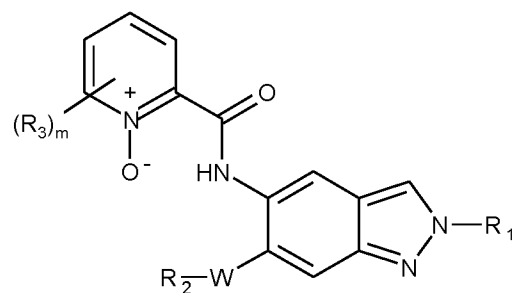
формула Ia



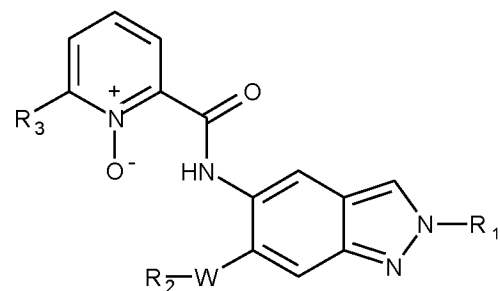
формула Ib



формула Ic



формула Id

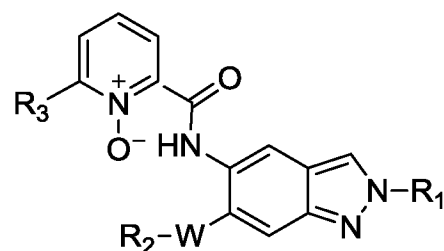


формула Ie

або її стереоізомер, рацемат, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, що являє собою сполуку формули Ie:

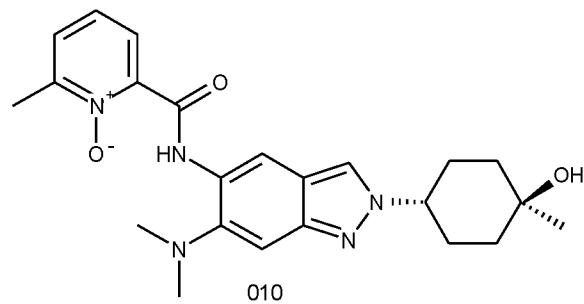
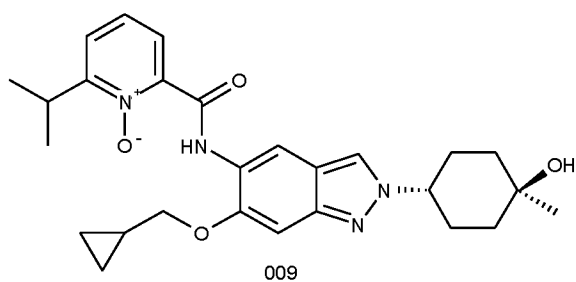
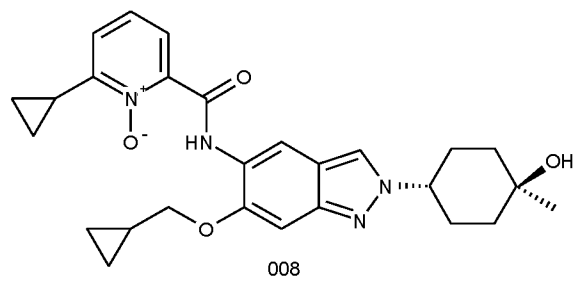
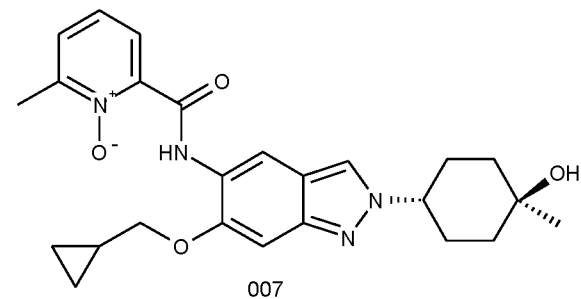
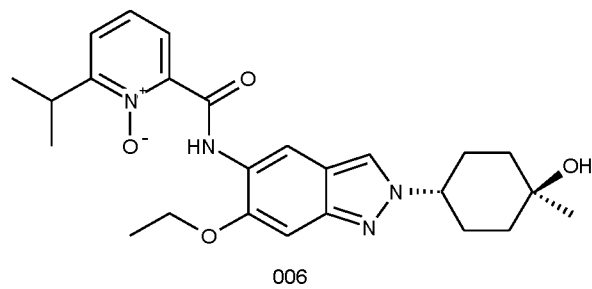
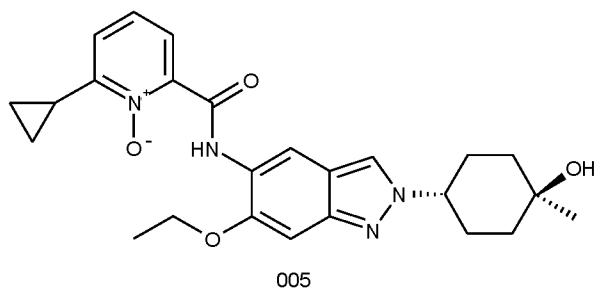
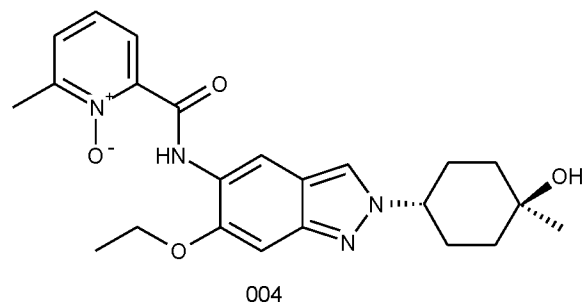
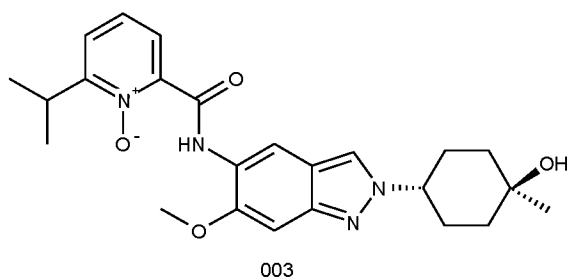
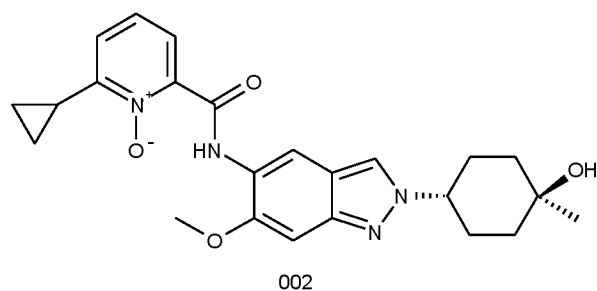
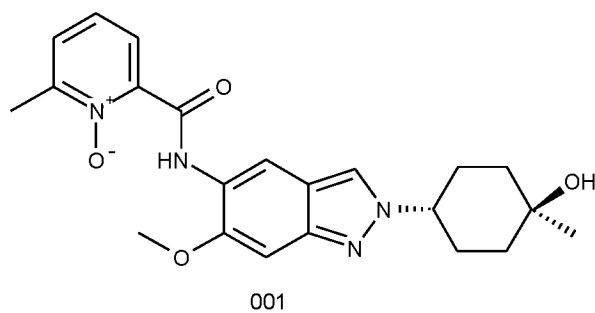
10

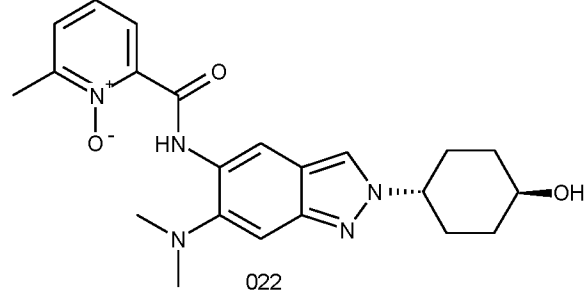
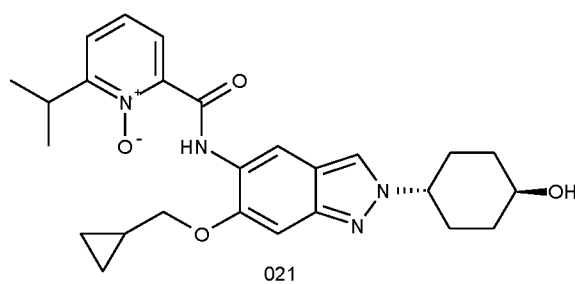
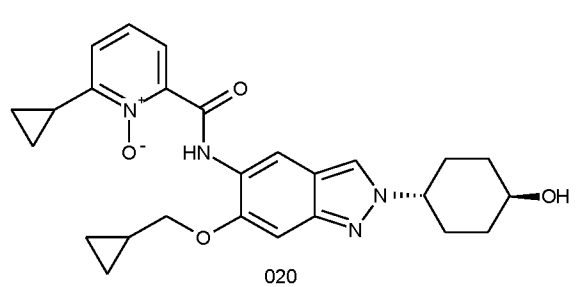
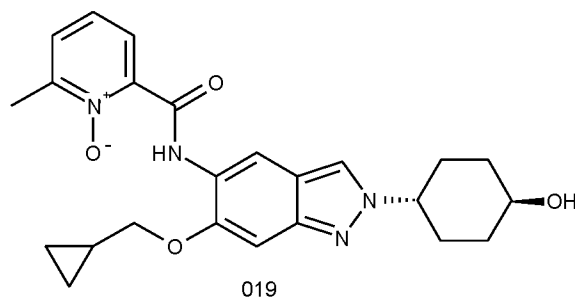
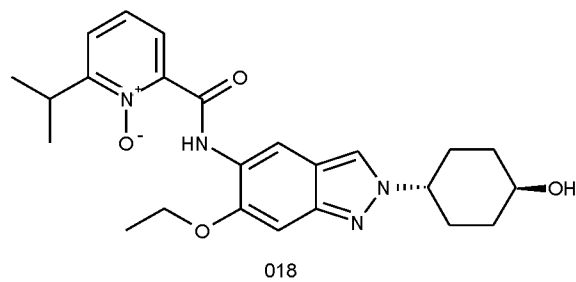
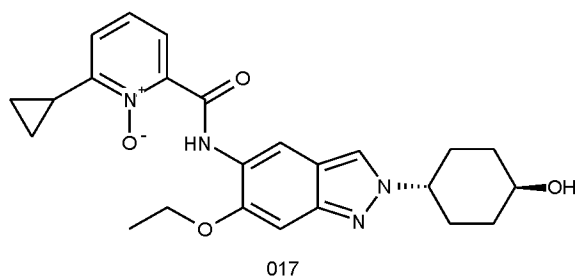
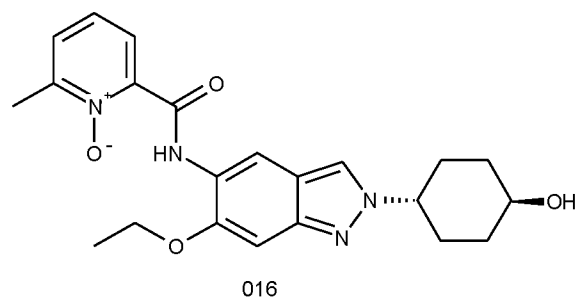
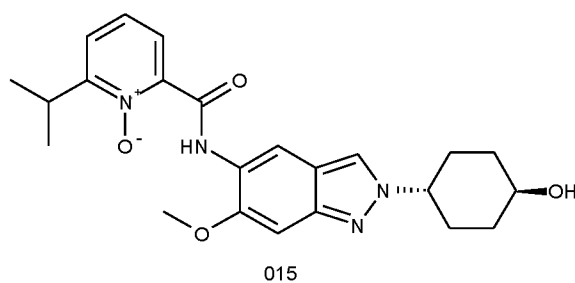
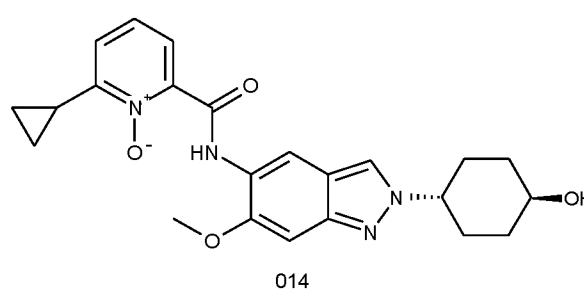
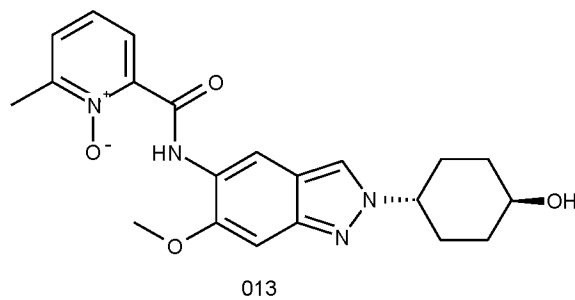
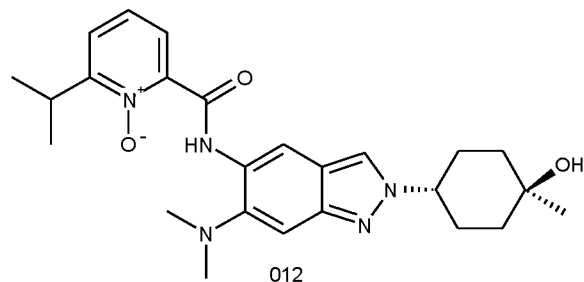
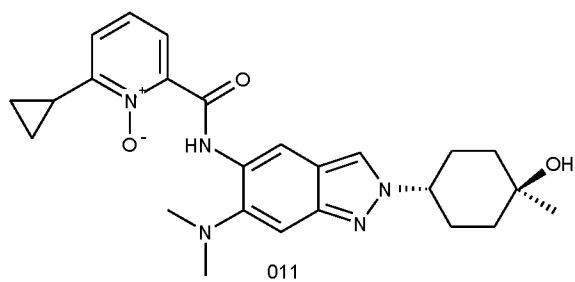


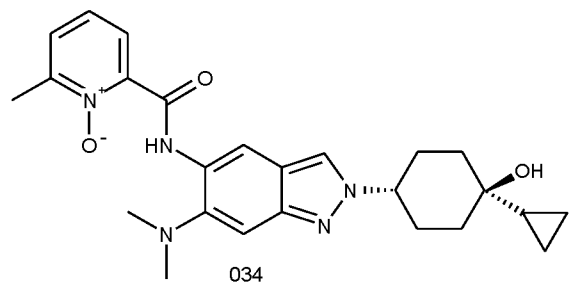
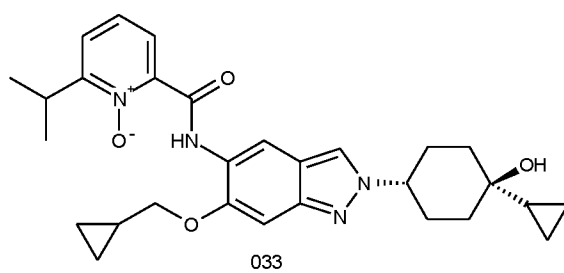
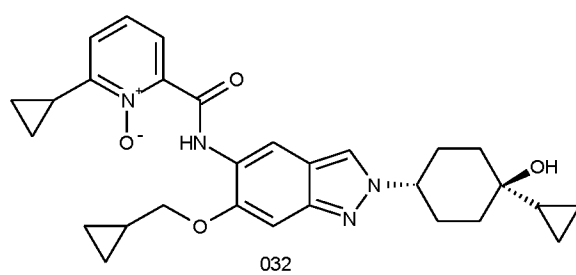
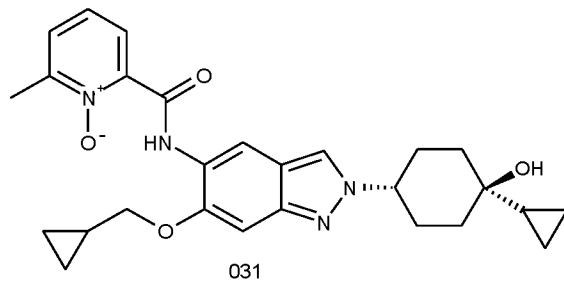
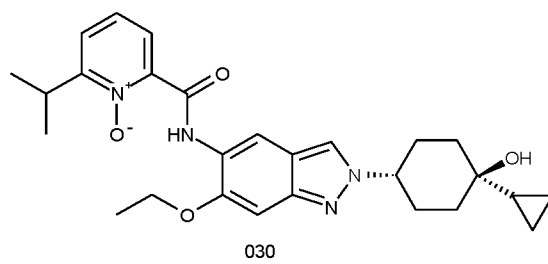
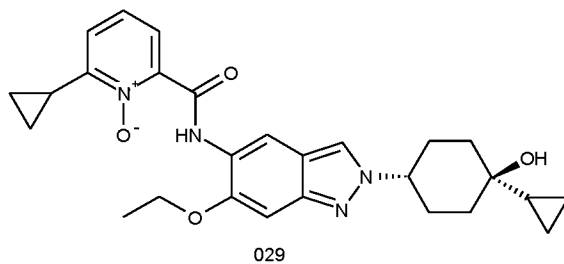
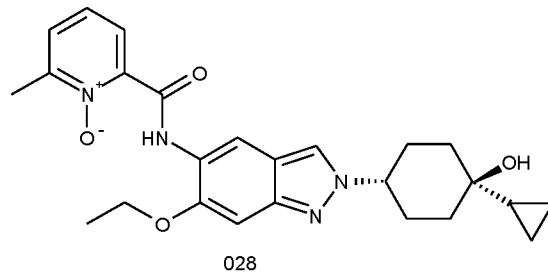
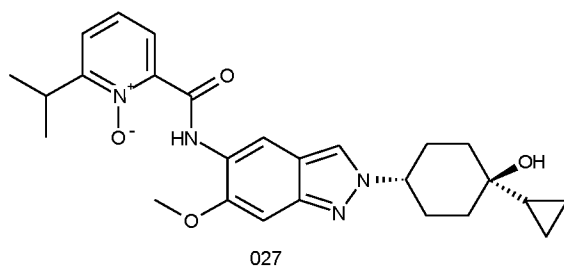
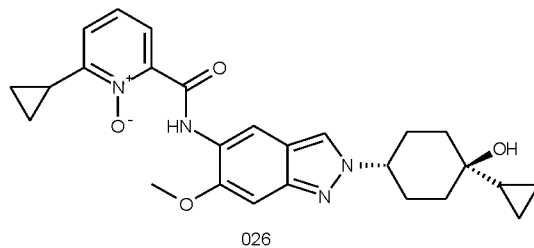
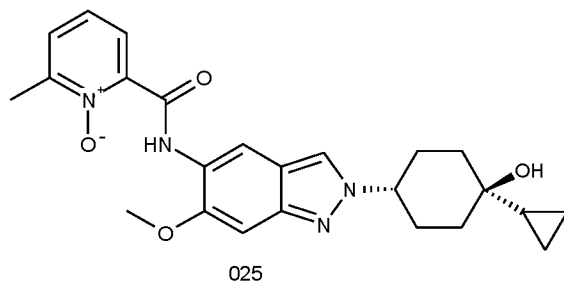
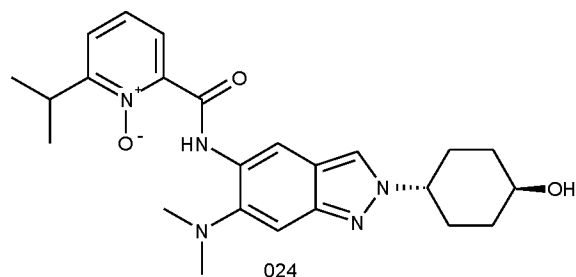
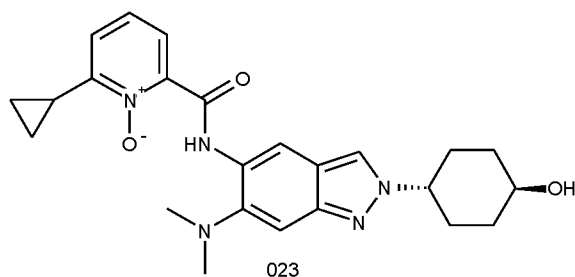
, формула Ie

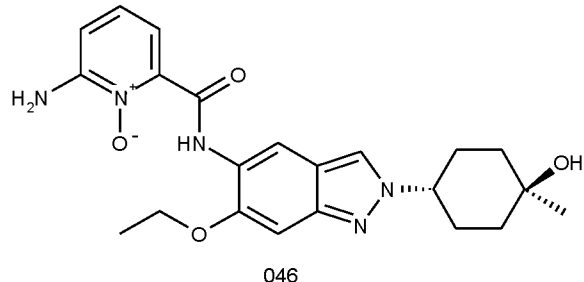
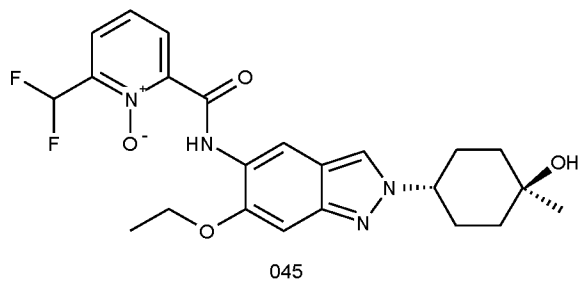
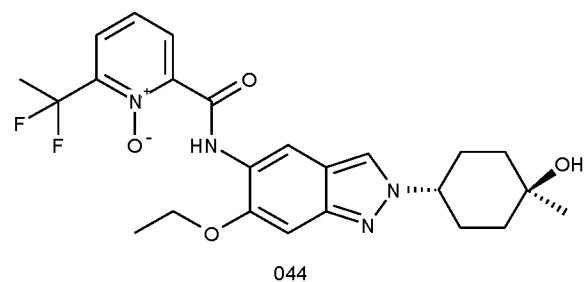
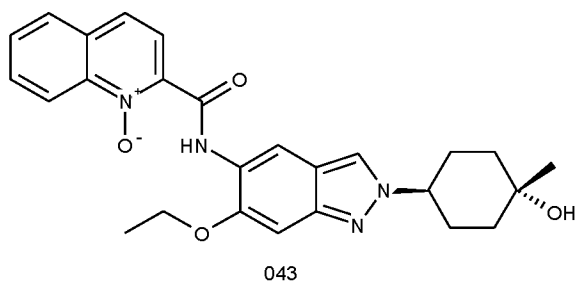
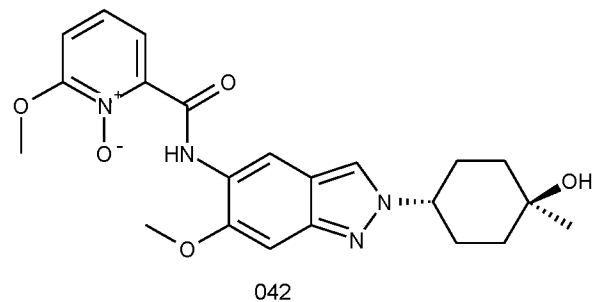
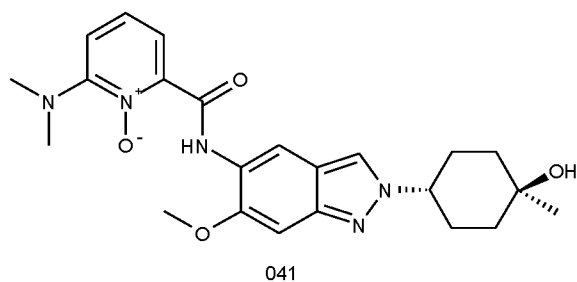
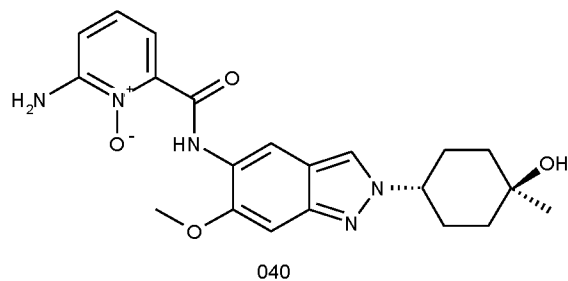
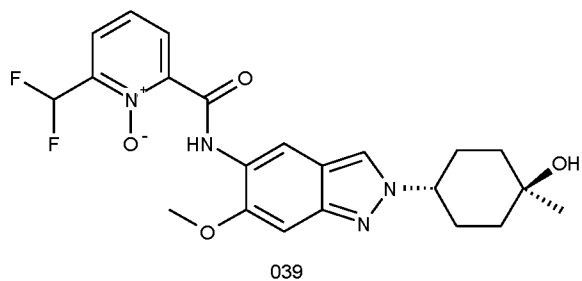
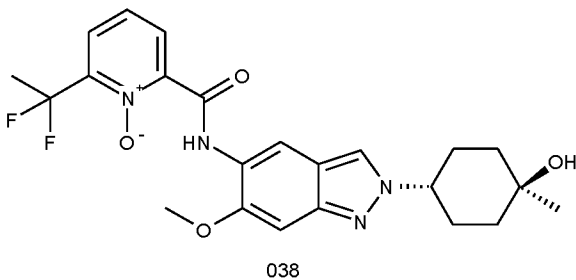
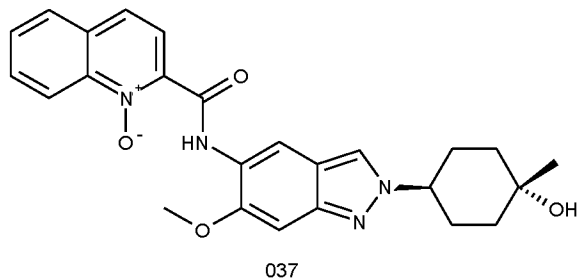
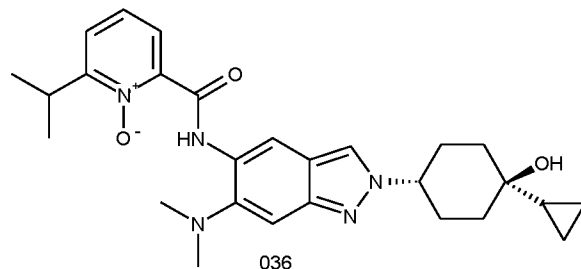
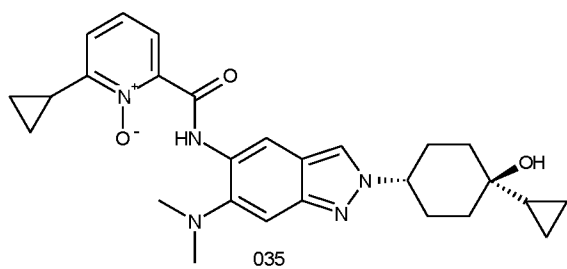
або її стереоізомер, рацемат або її фармацевтично прийнятна сіль.

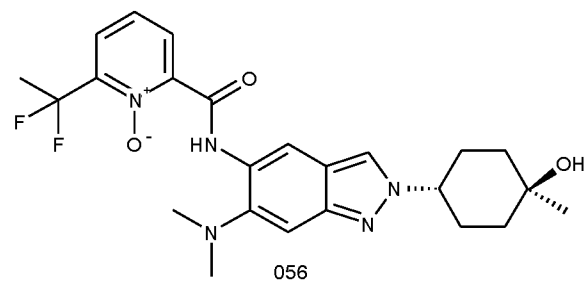
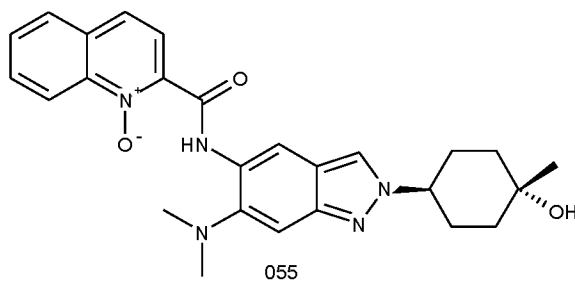
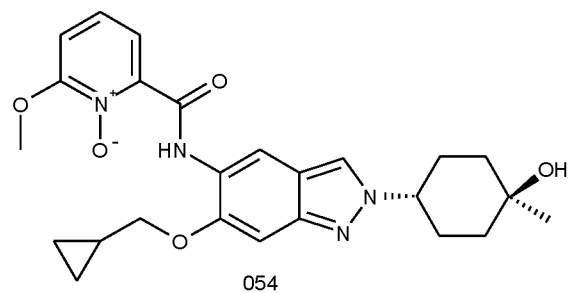
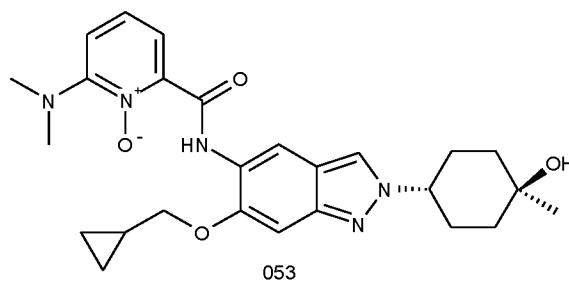
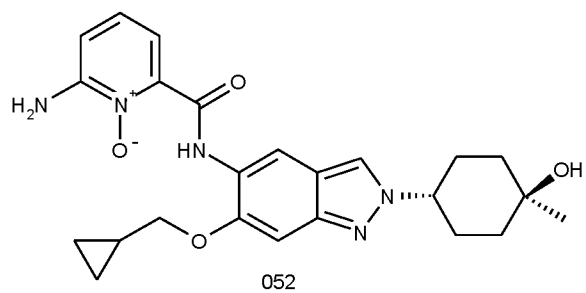
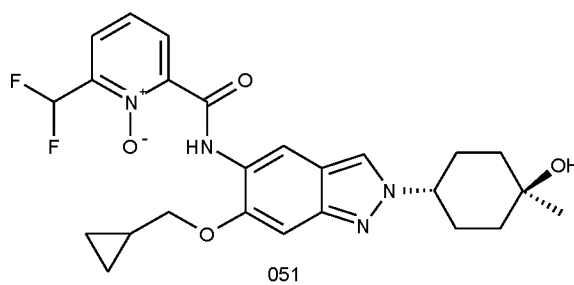
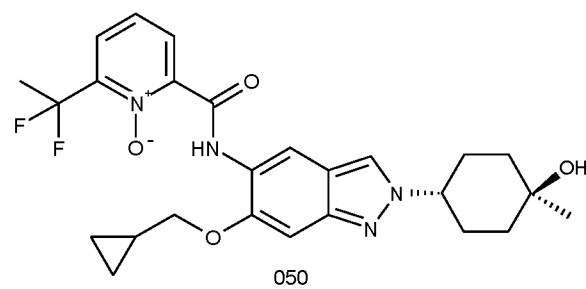
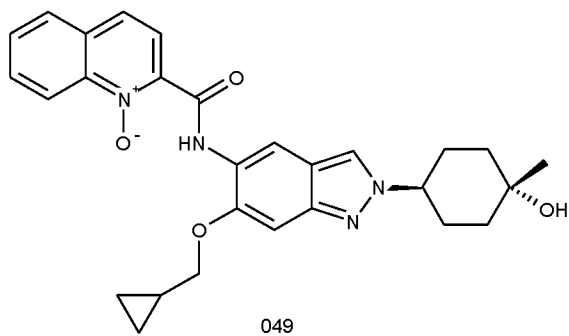
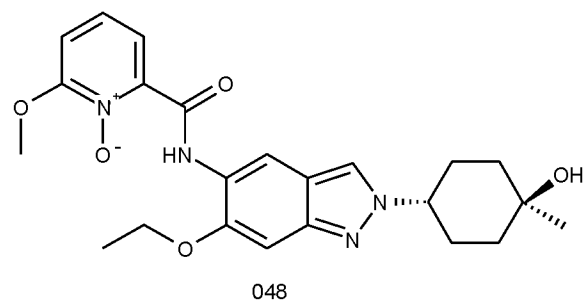
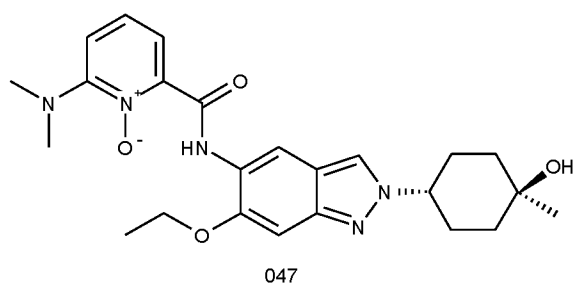
8. Сполука, вибрана із наступних структур:

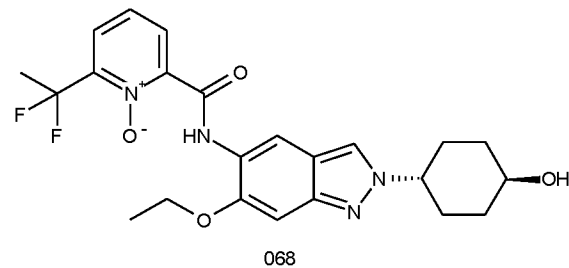
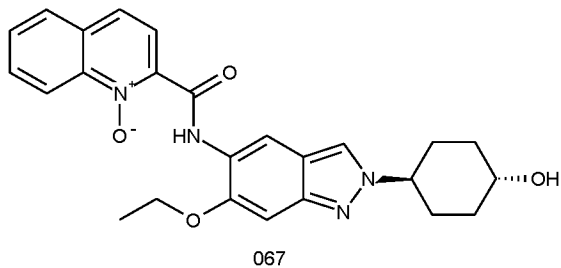
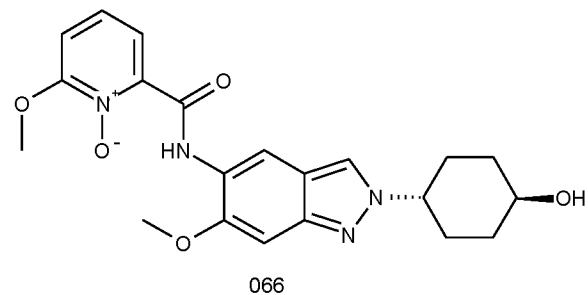
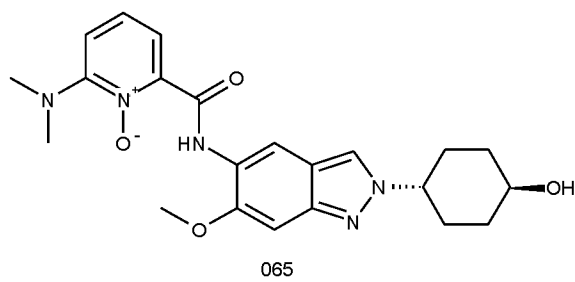
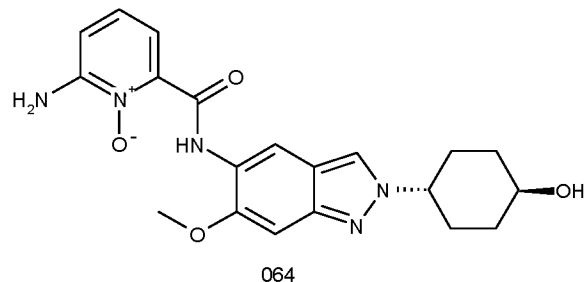
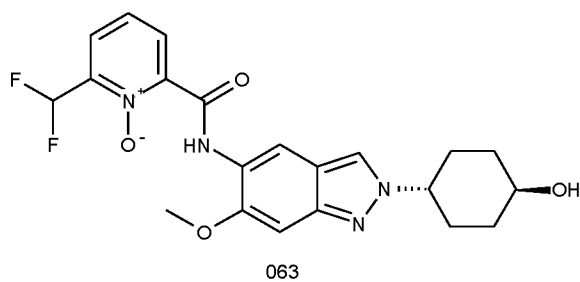
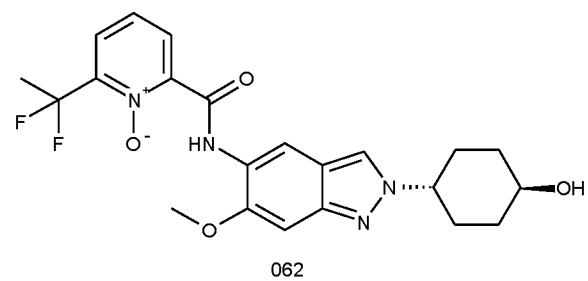
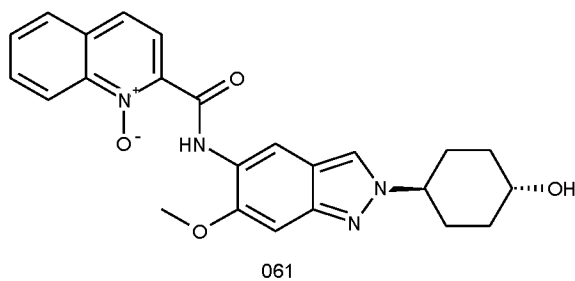
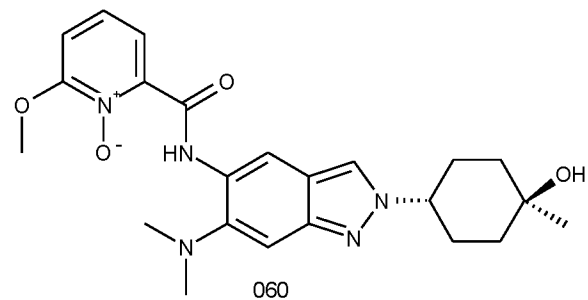
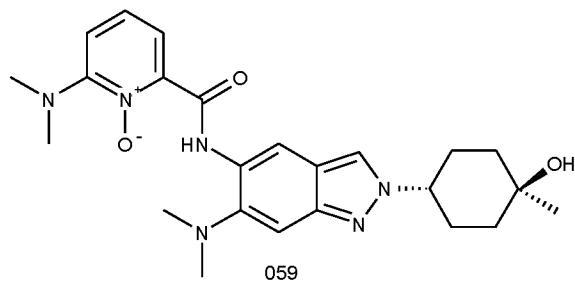
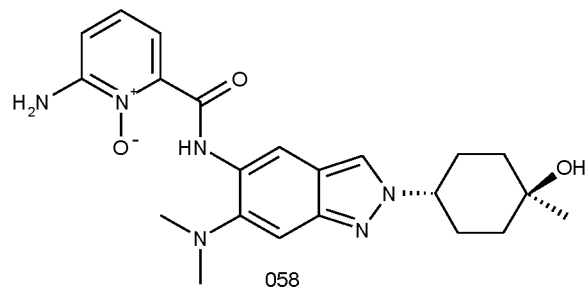
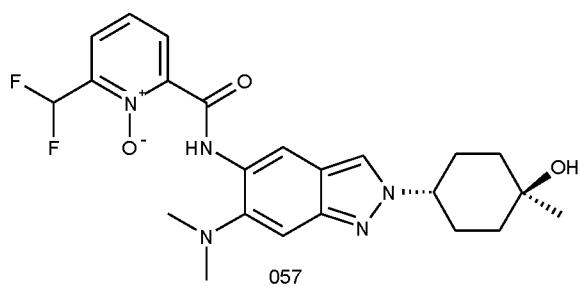


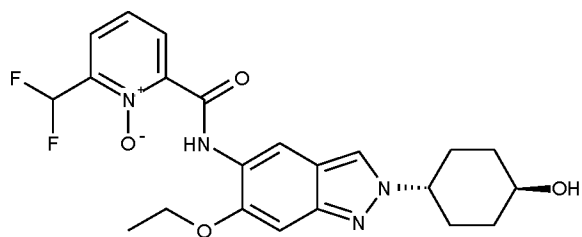




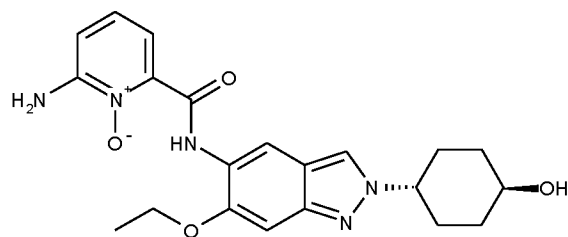




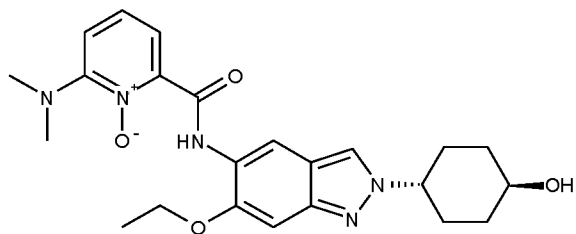




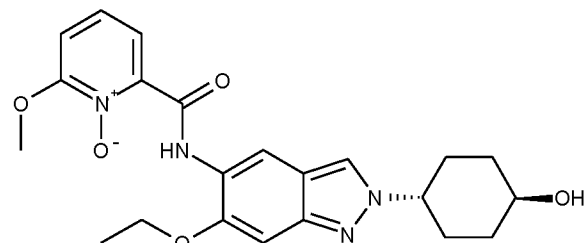
069



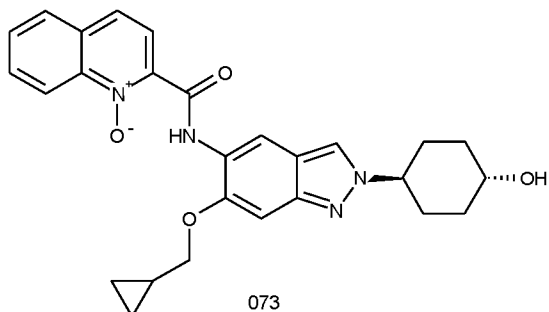
070



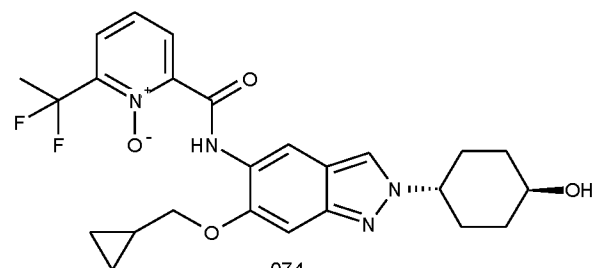
071



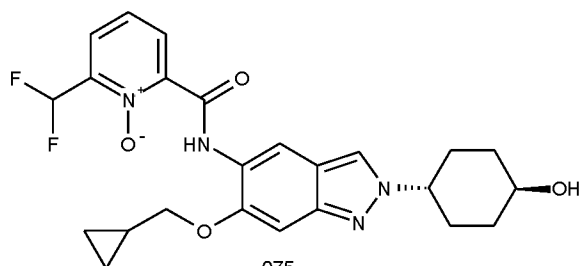
072



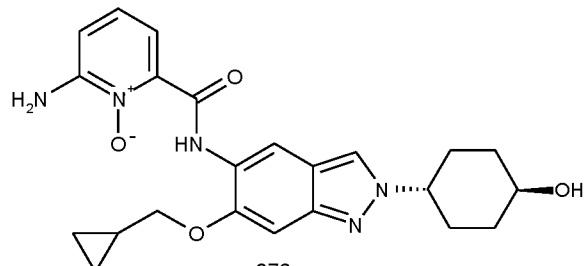
073



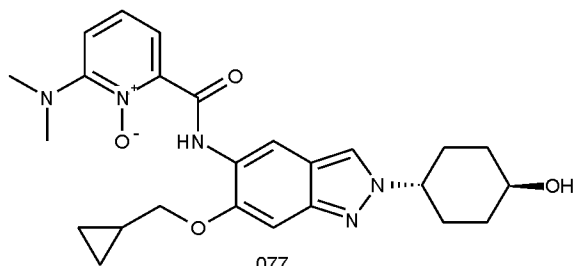
074



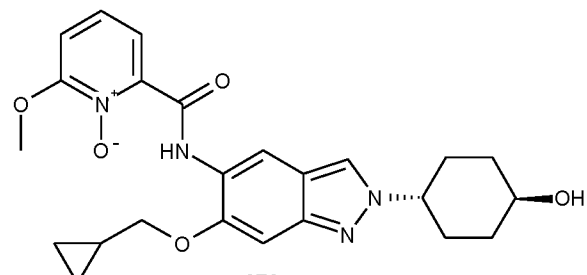
075



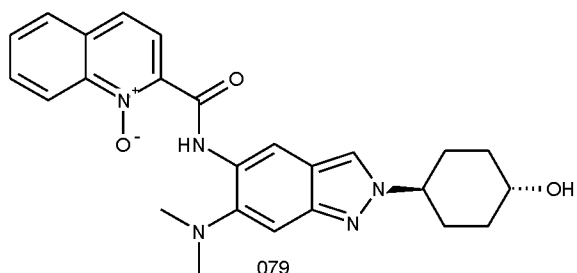
076



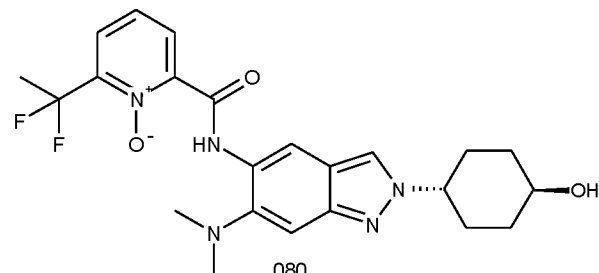
077



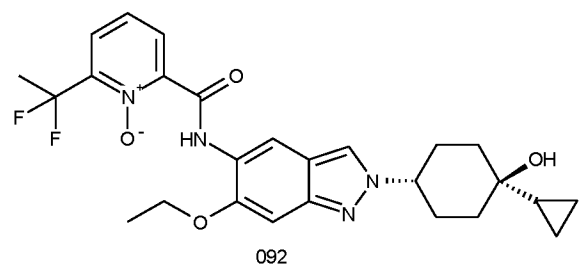
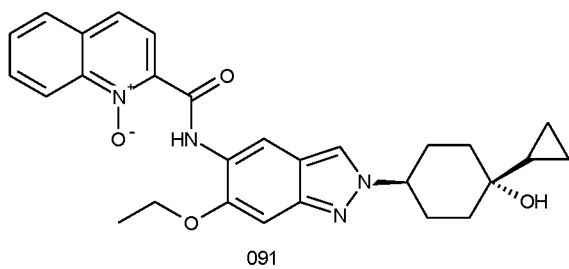
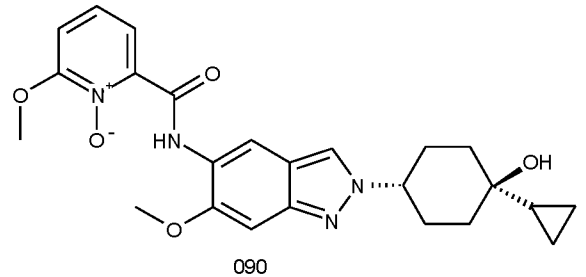
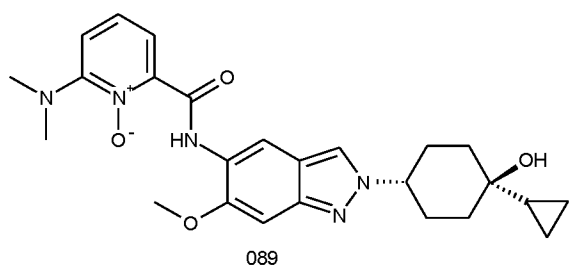
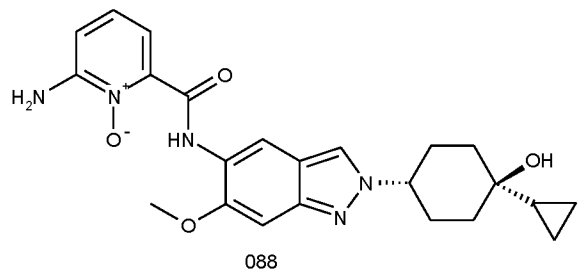
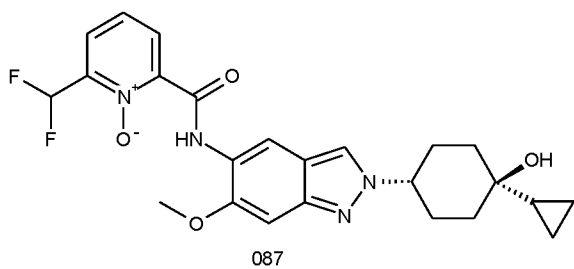
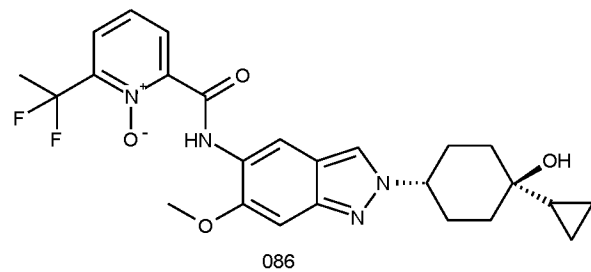
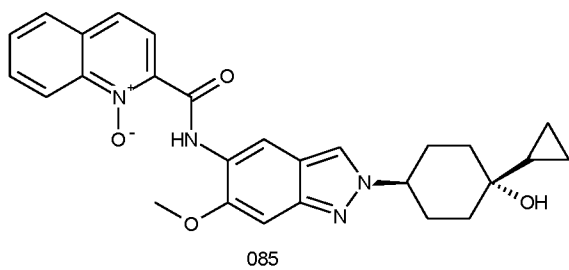
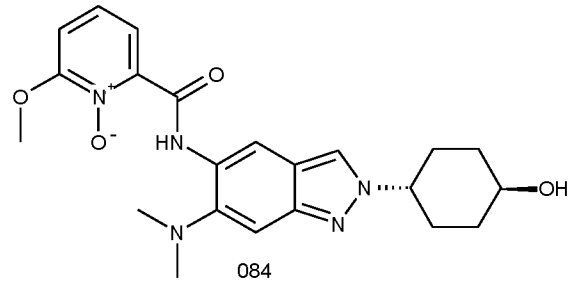
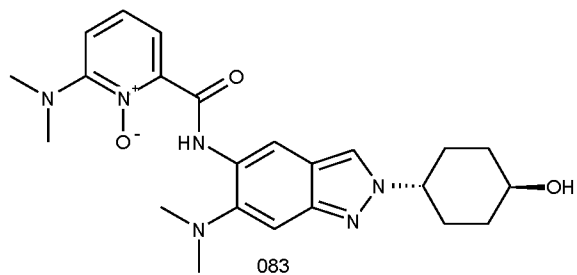
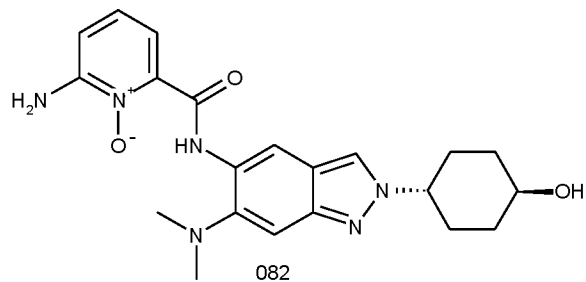
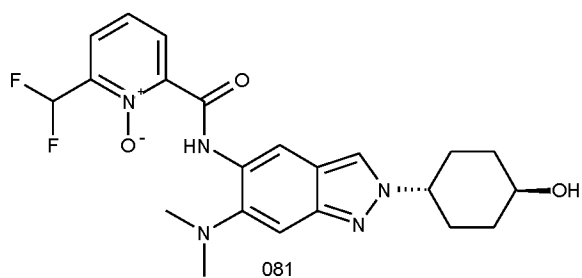
078

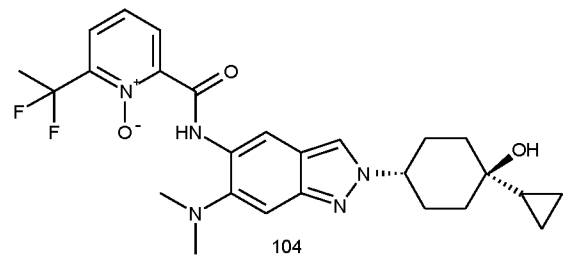
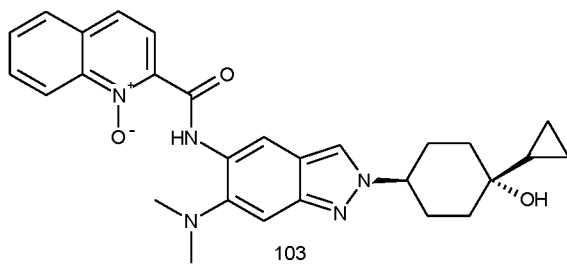
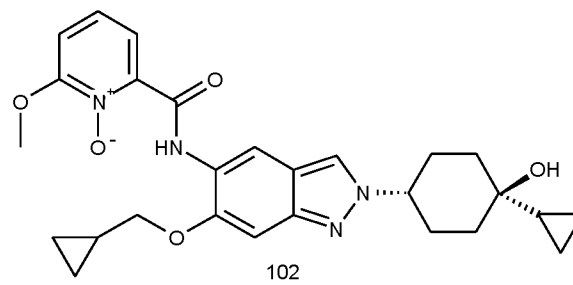
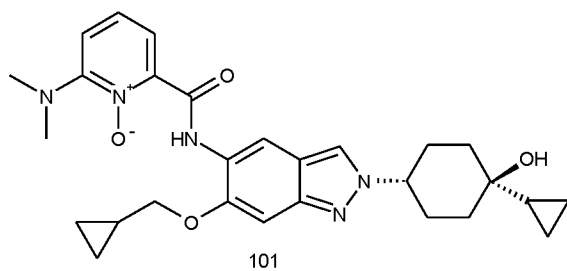
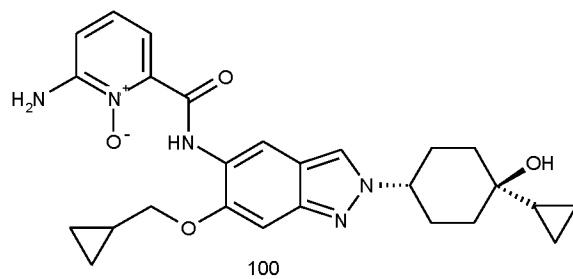
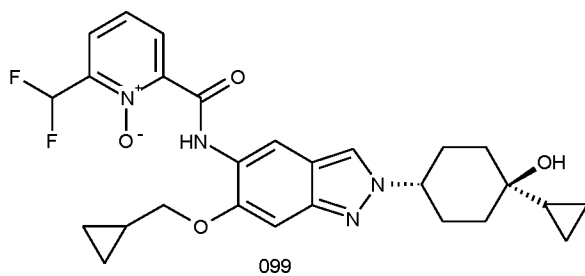
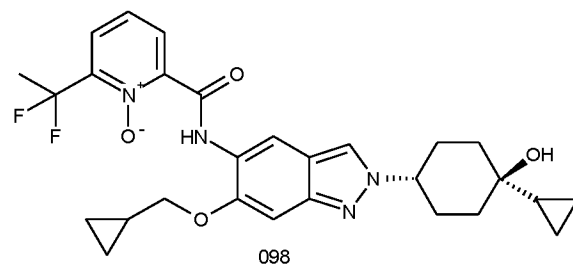
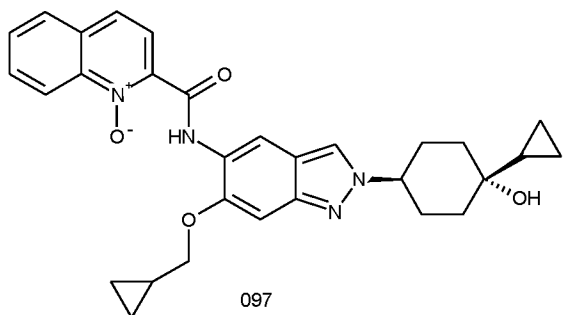
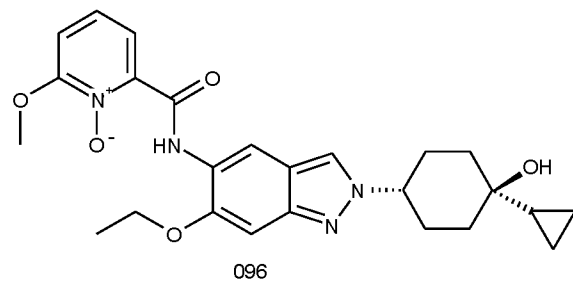
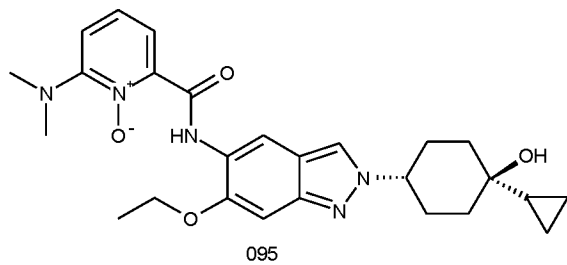
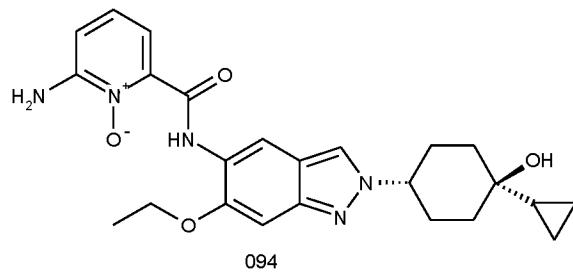
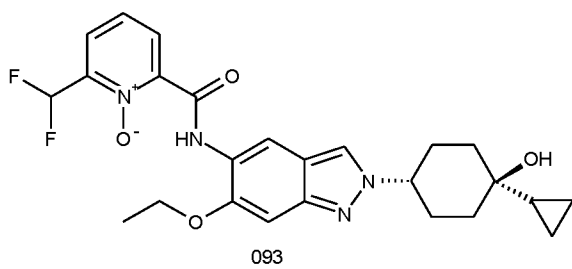


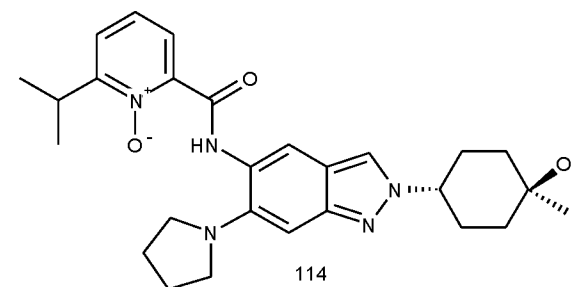
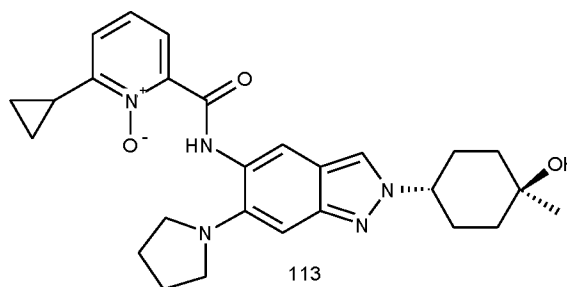
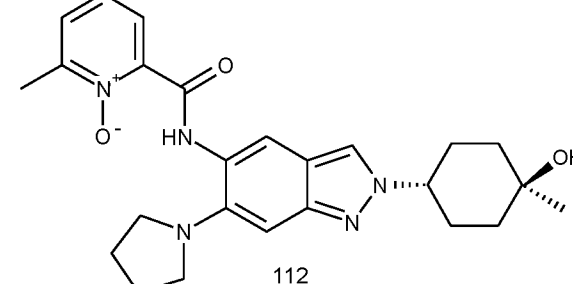
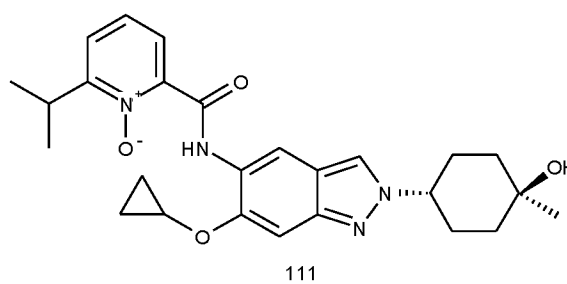
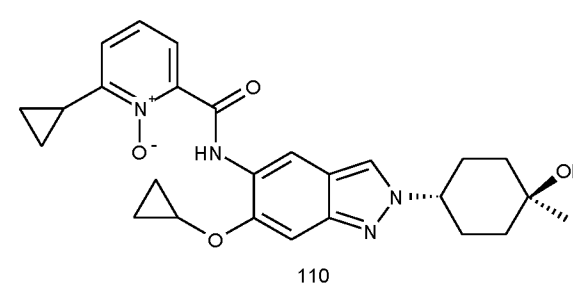
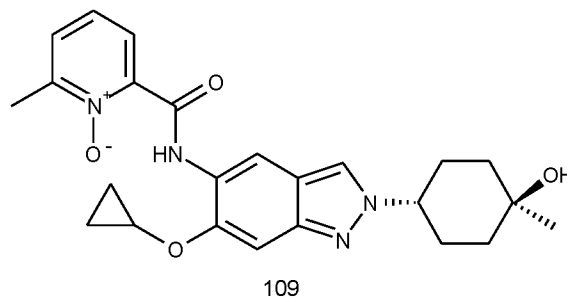
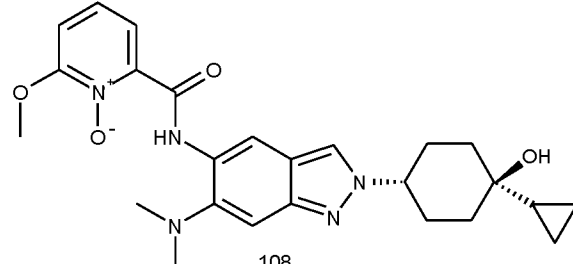
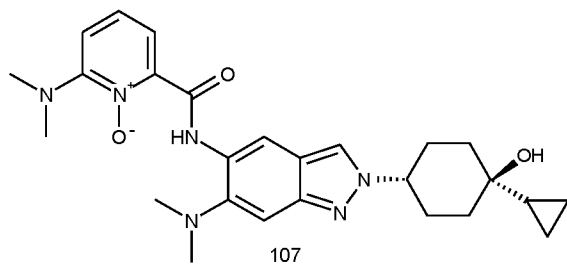
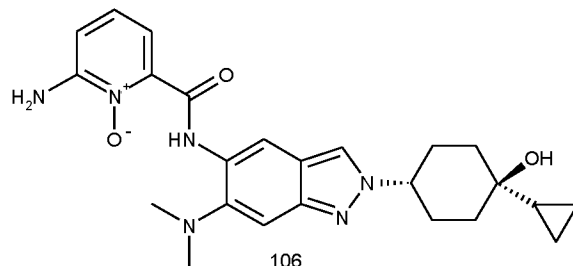
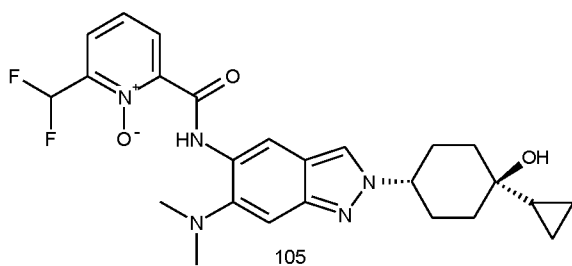
079

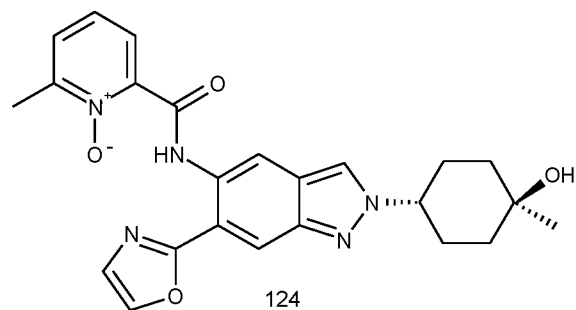
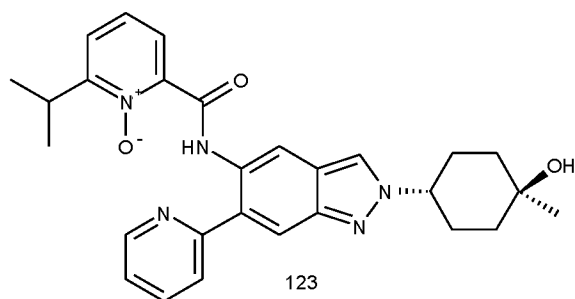
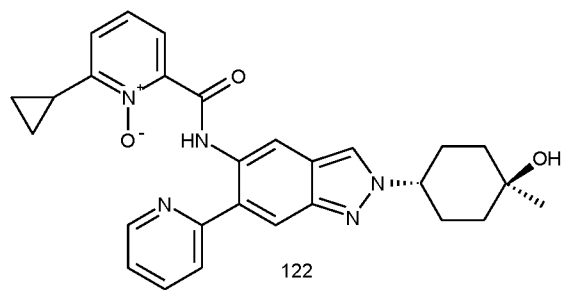
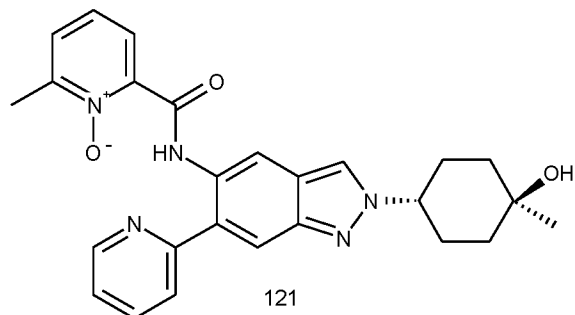
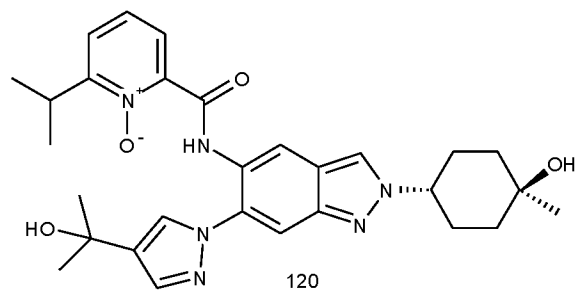
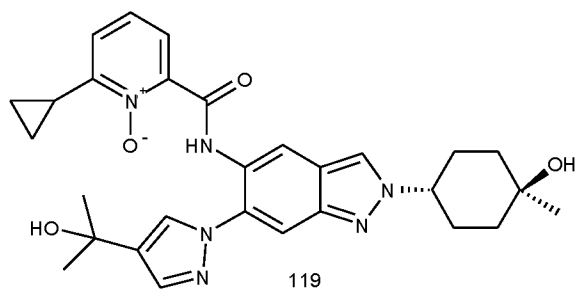
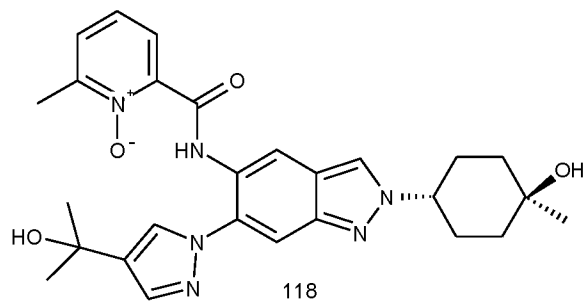
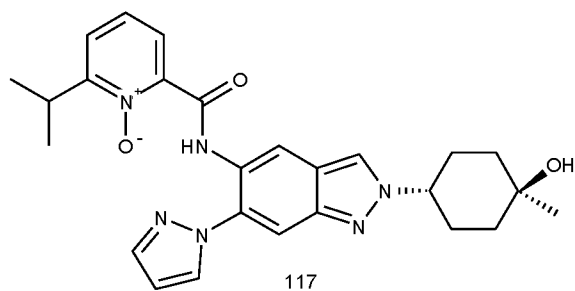
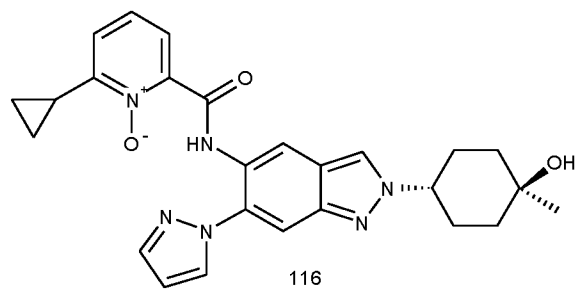
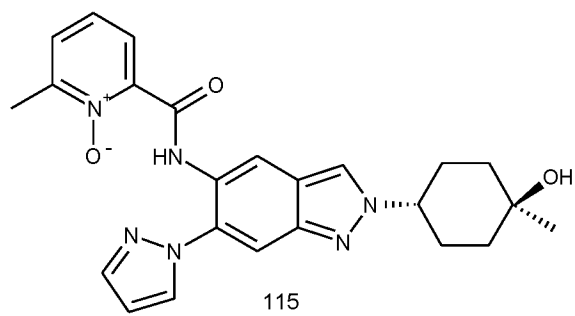


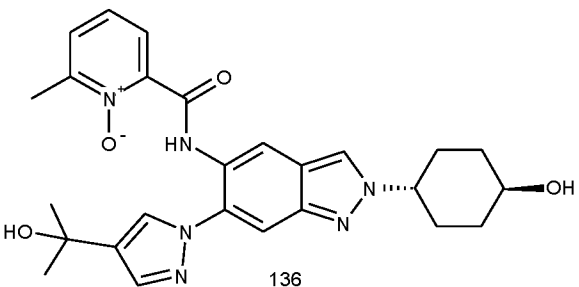
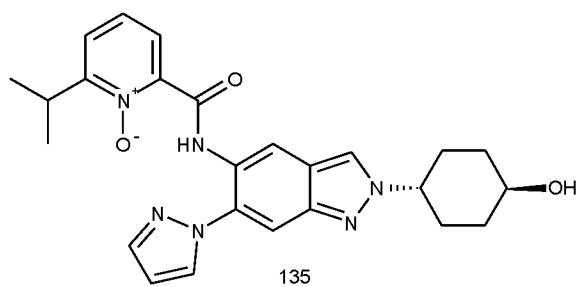
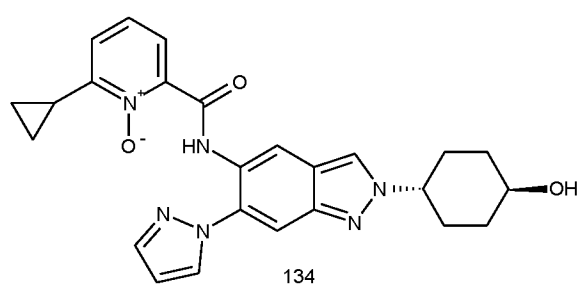
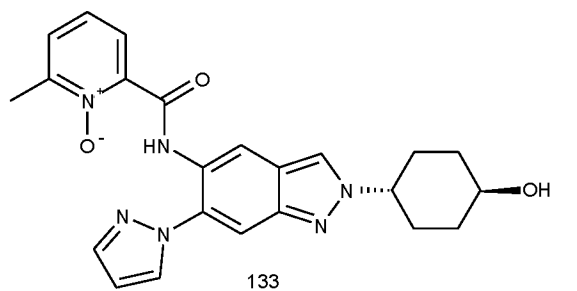
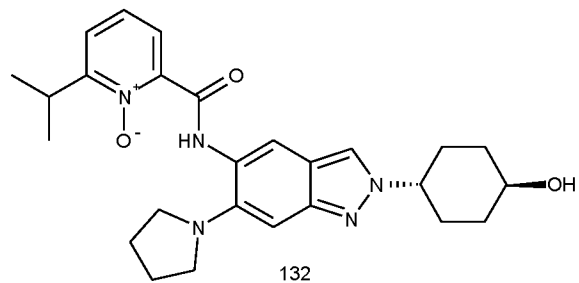
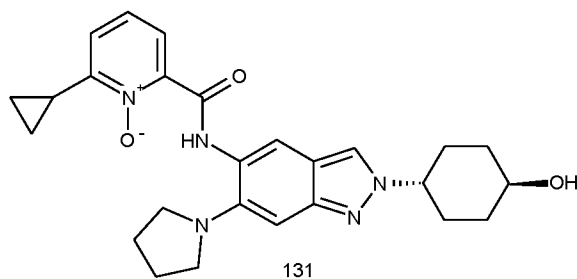
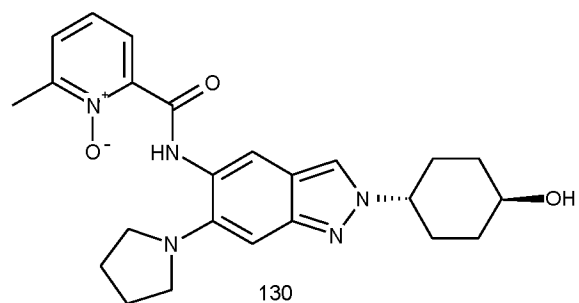
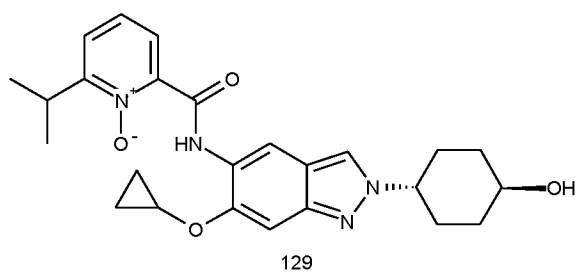
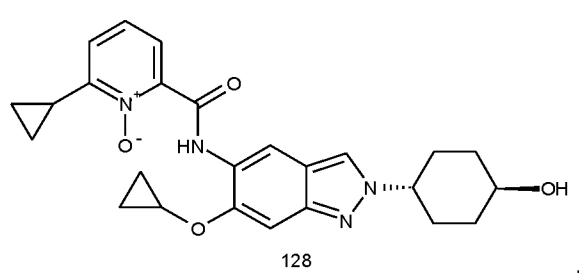
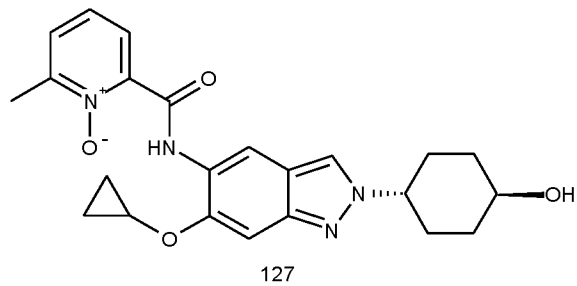
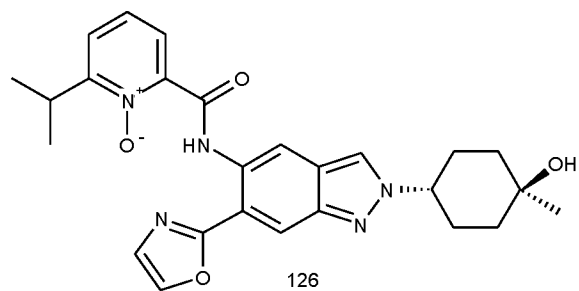
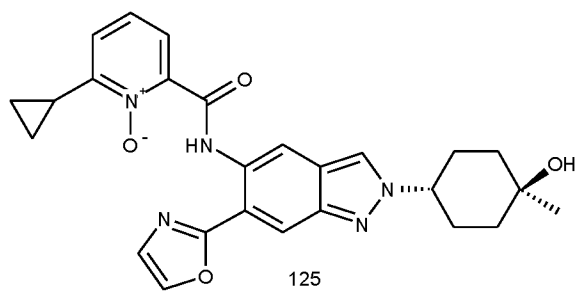
080

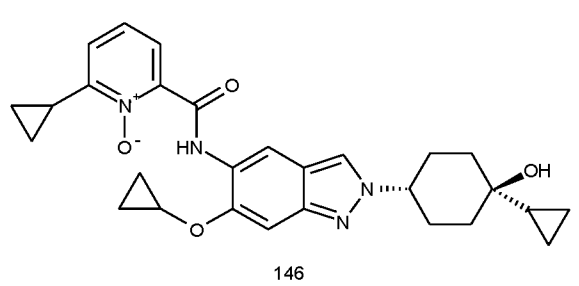
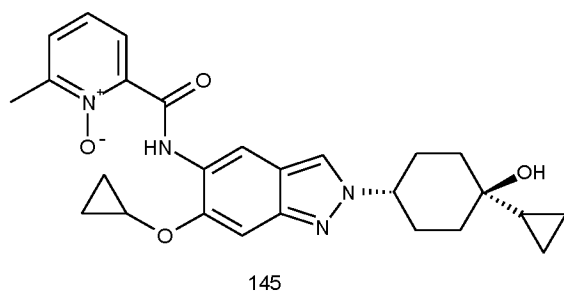
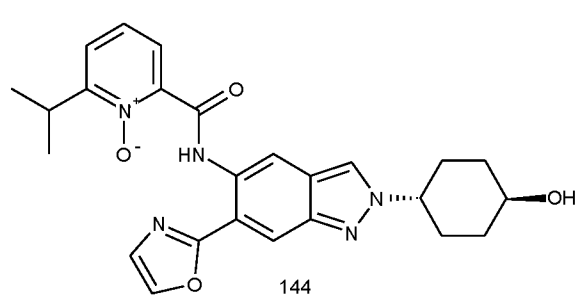
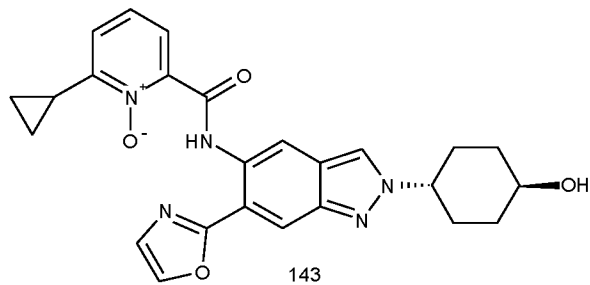
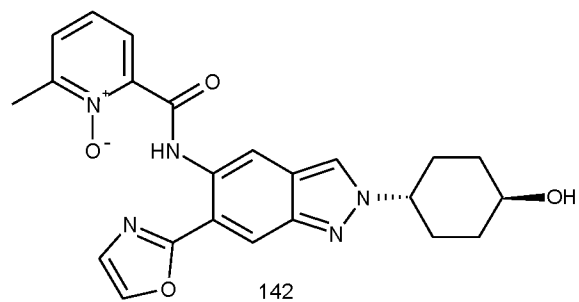
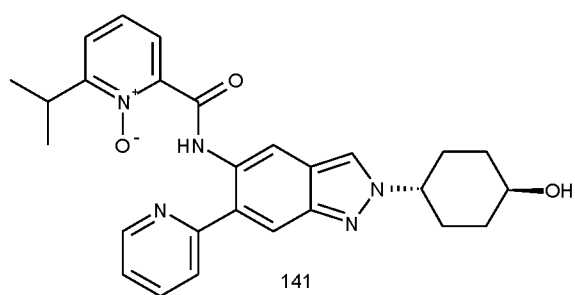
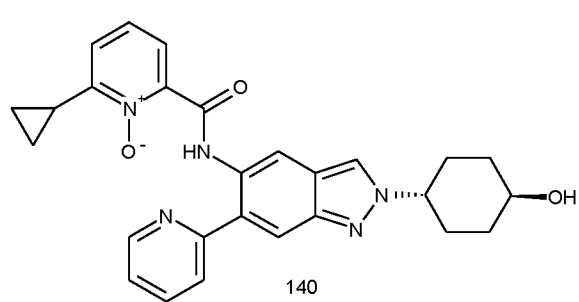
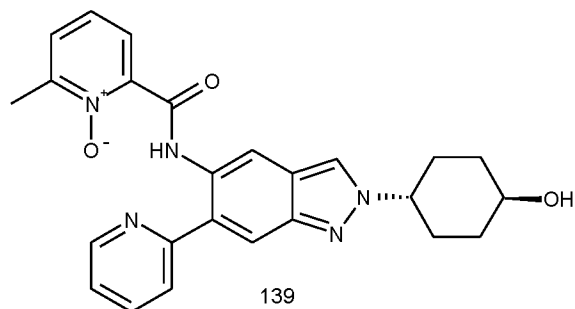
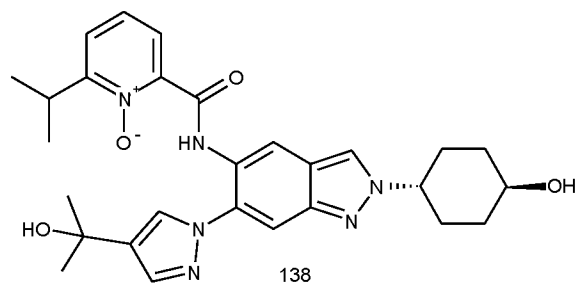
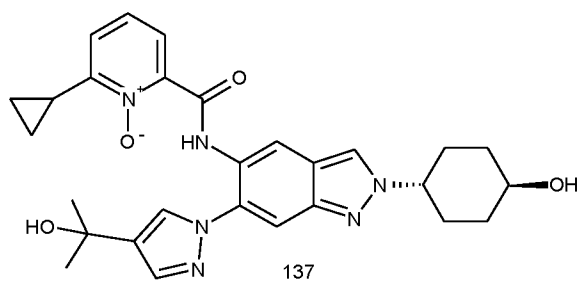


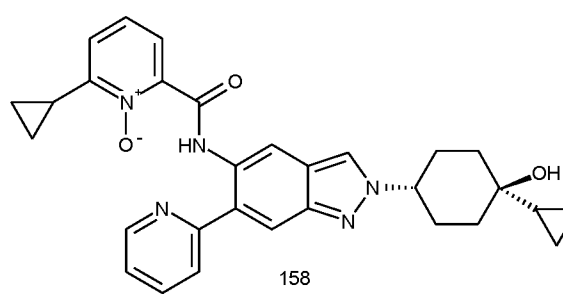
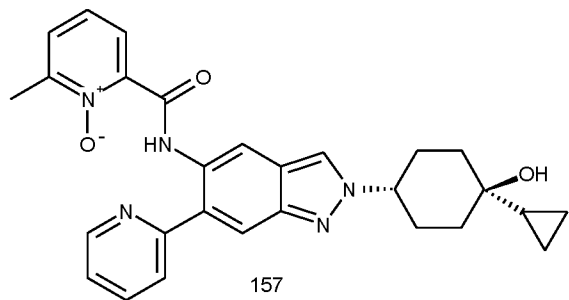
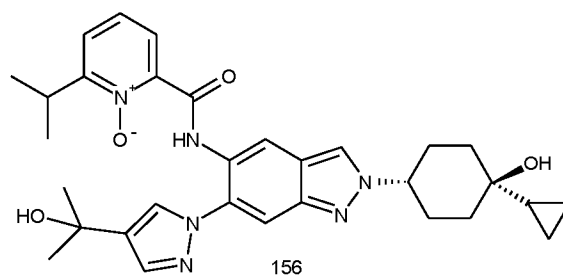
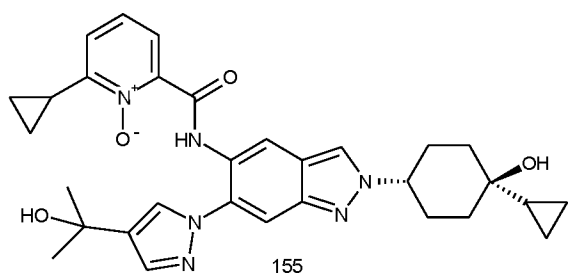
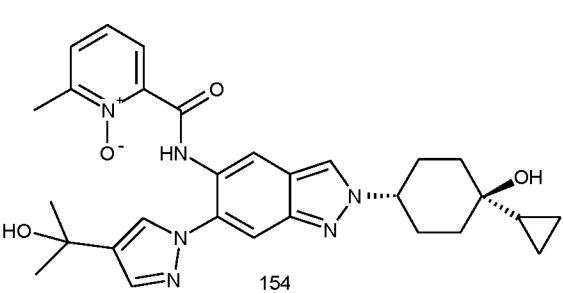
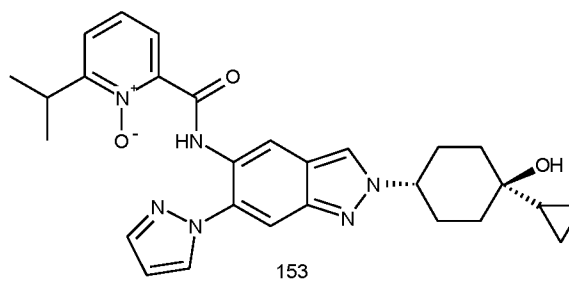
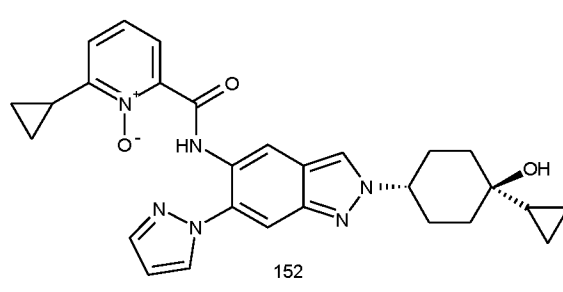
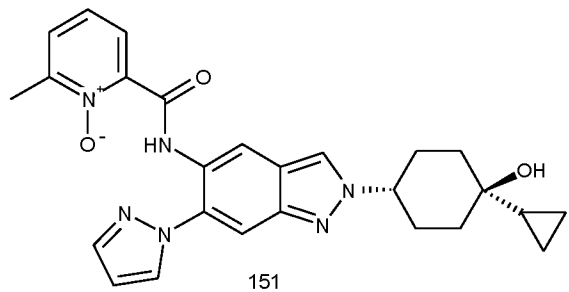
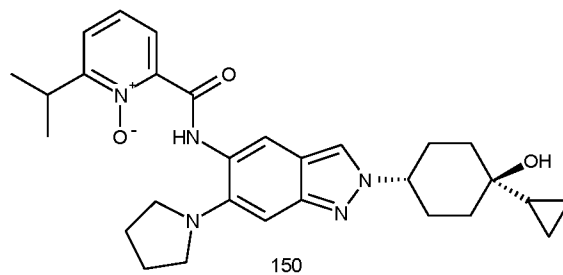
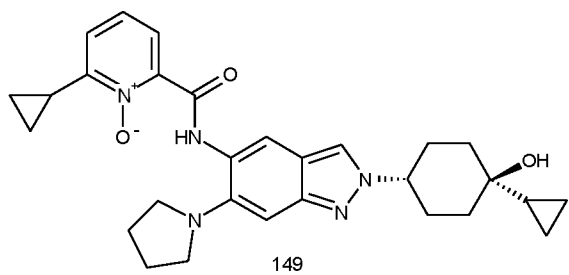
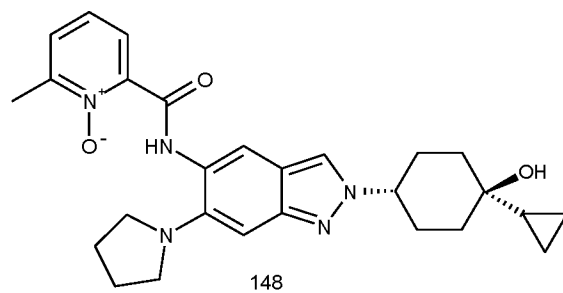
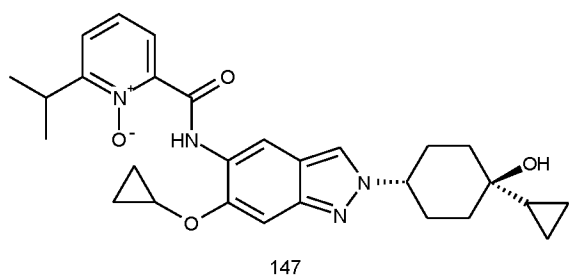


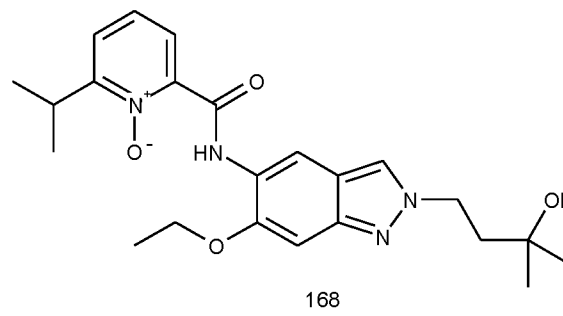
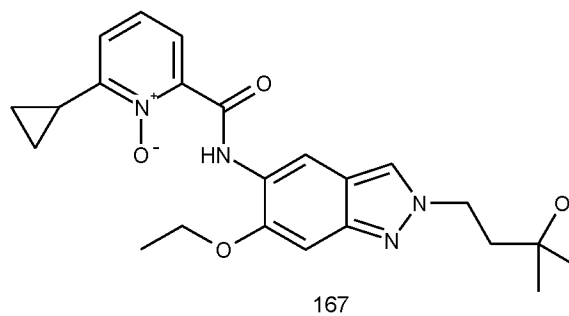
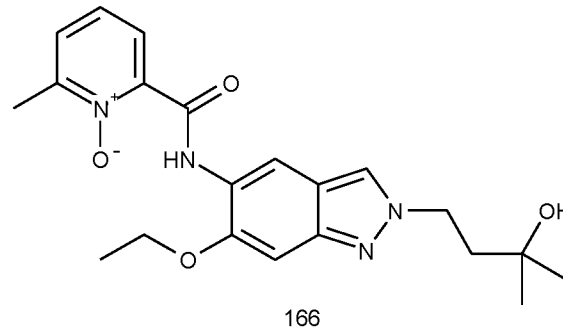
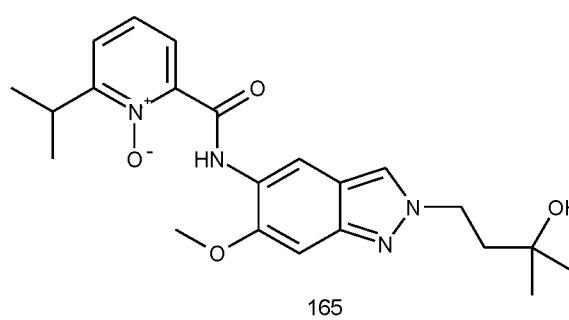
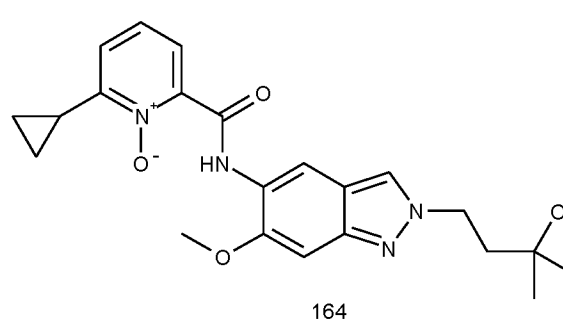
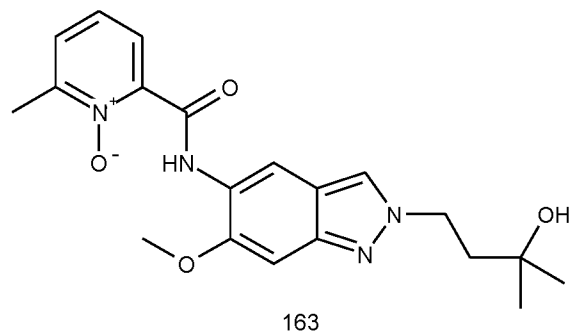
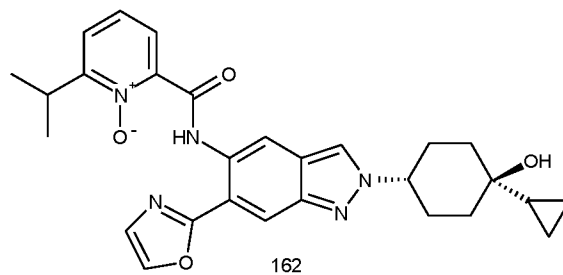
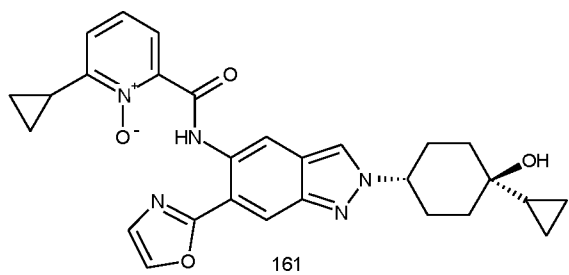
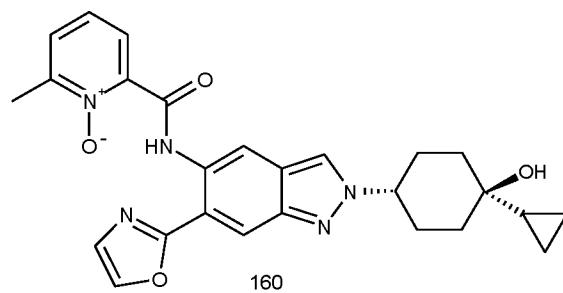
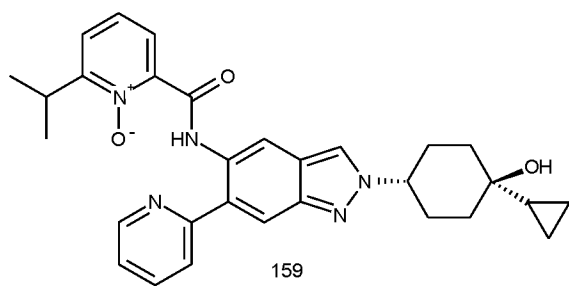


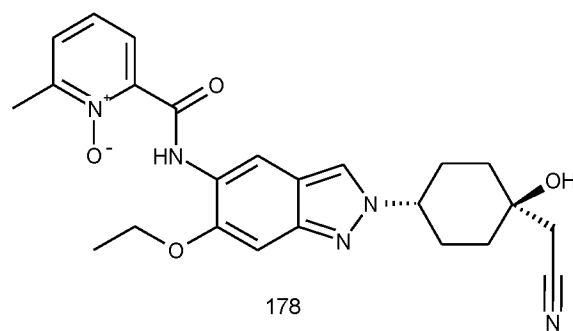
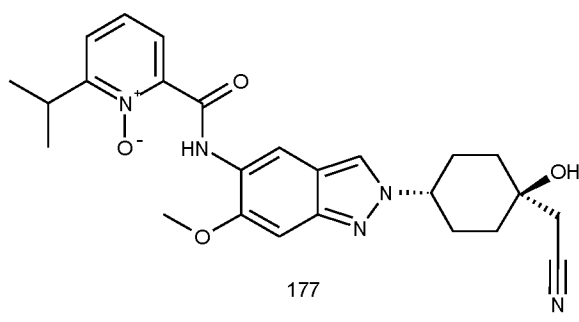
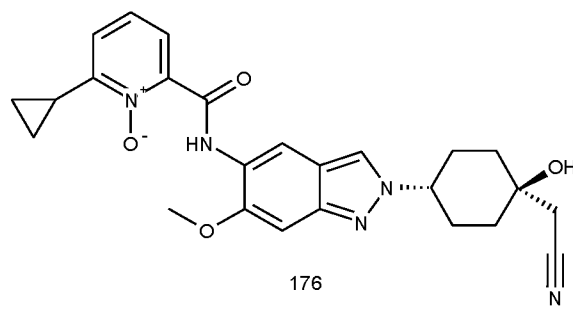
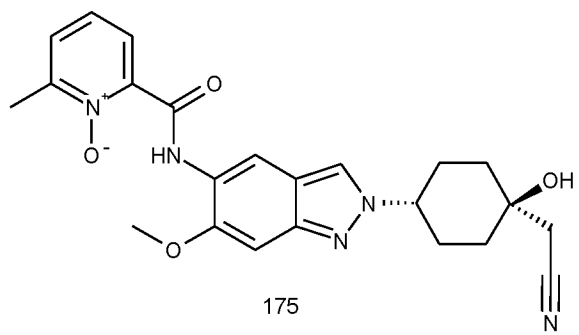
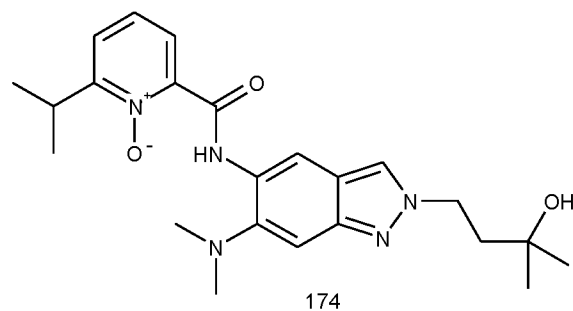
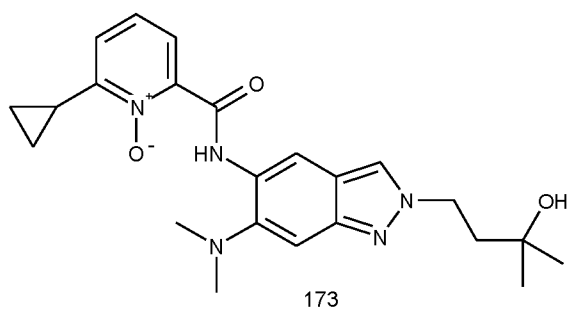
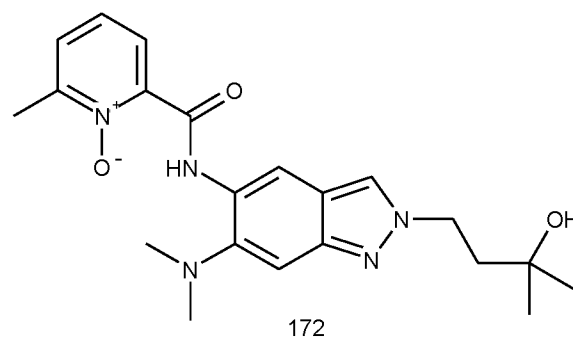
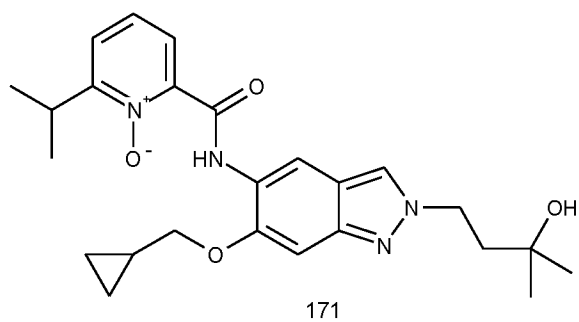
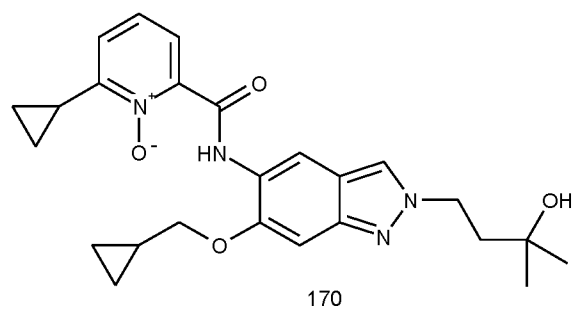
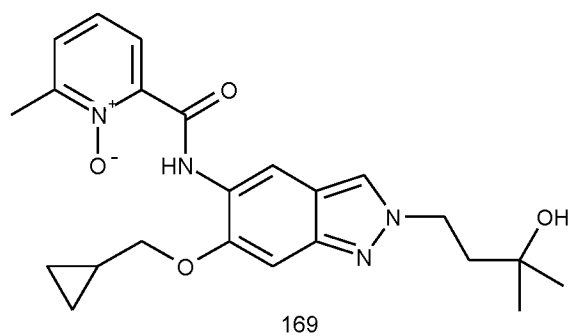


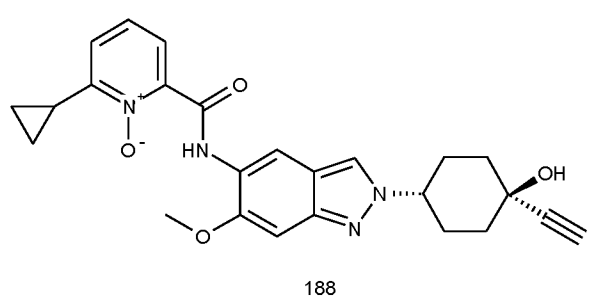
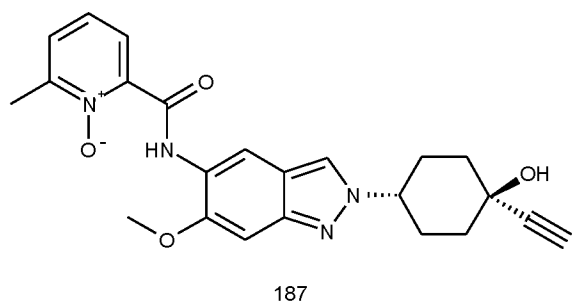
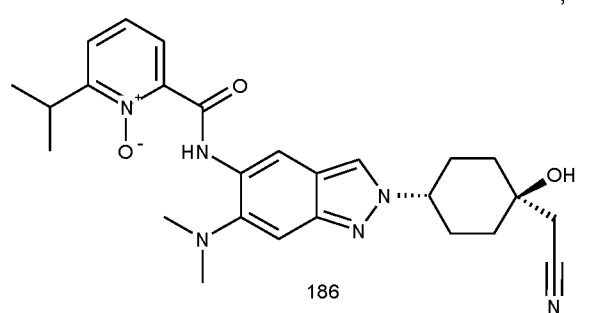
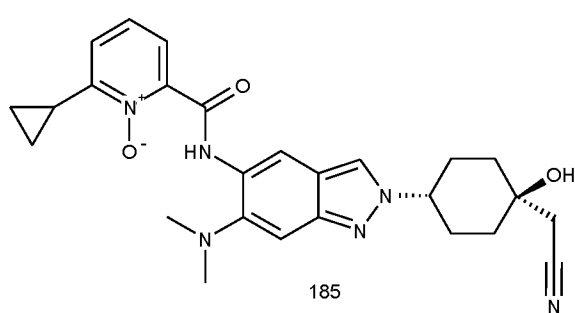
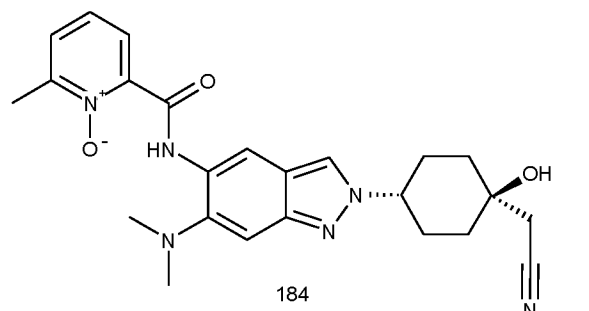
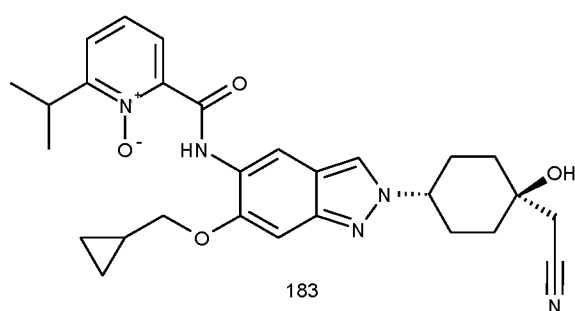
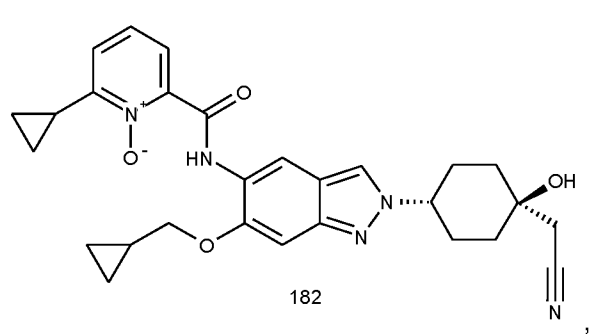
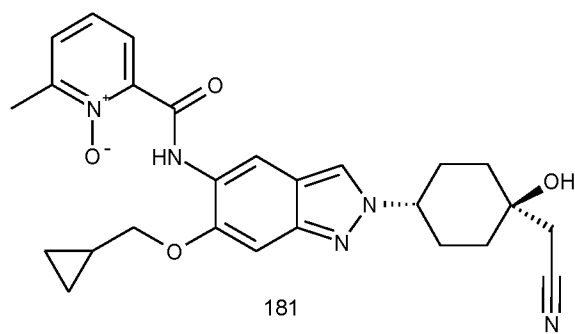
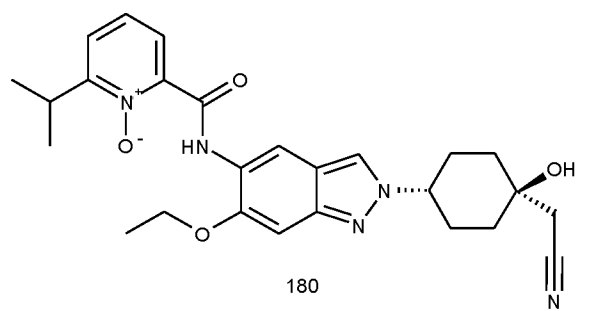
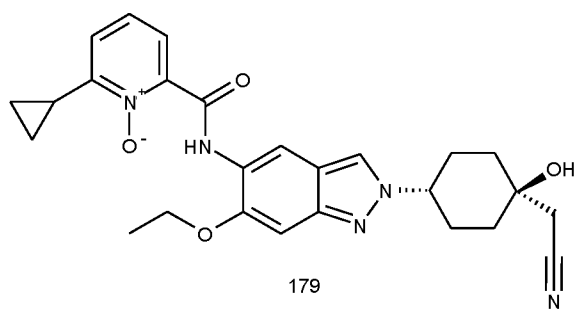


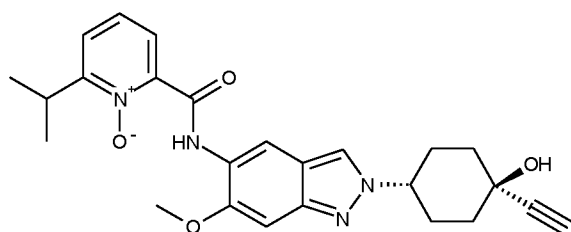




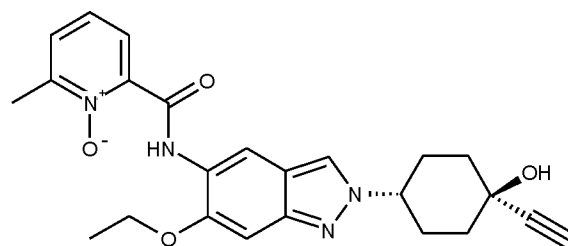




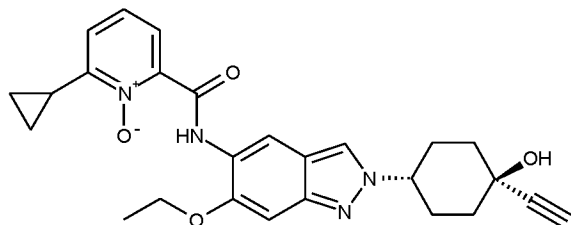




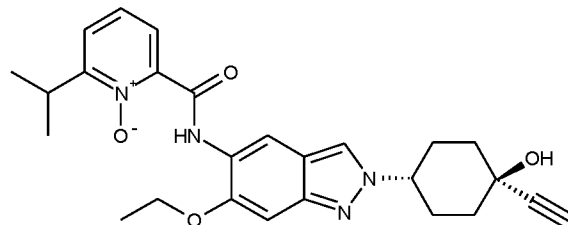
189



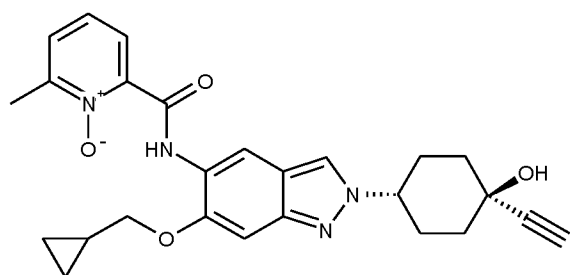
190



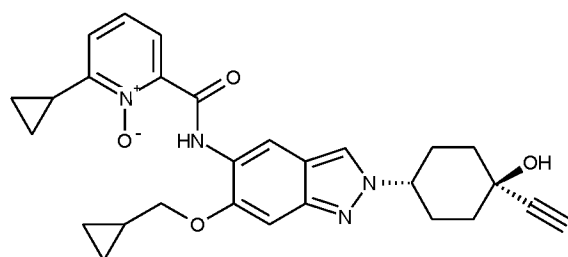
191



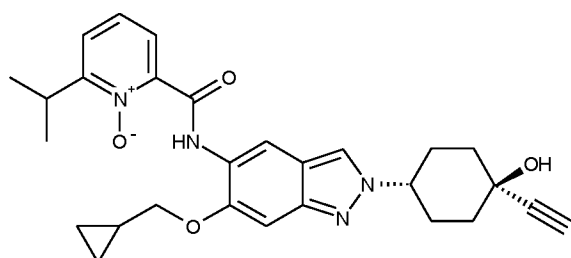
192



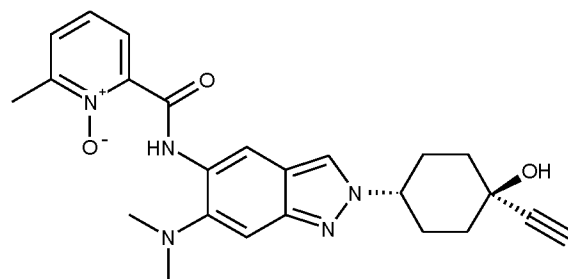
193



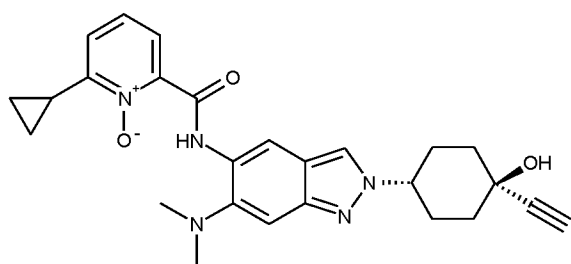
194



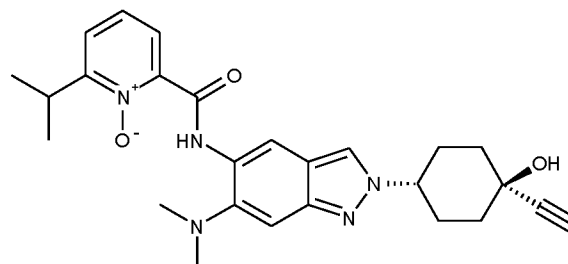
195



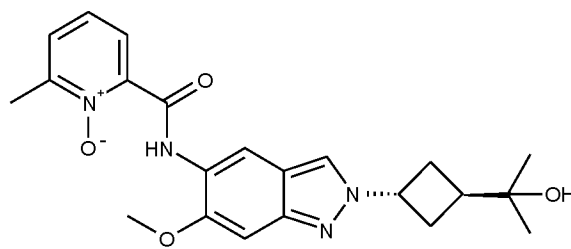
196



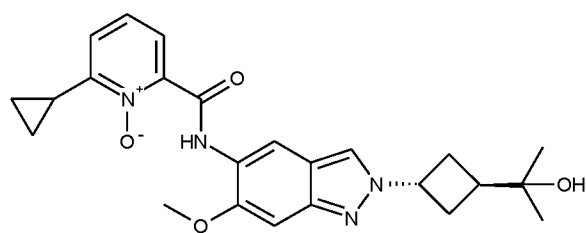
197



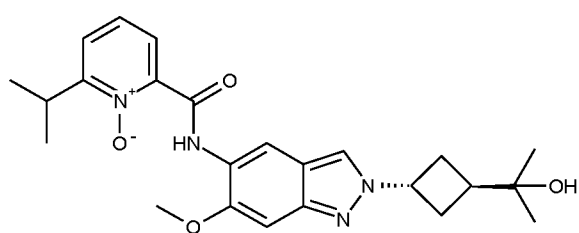
198



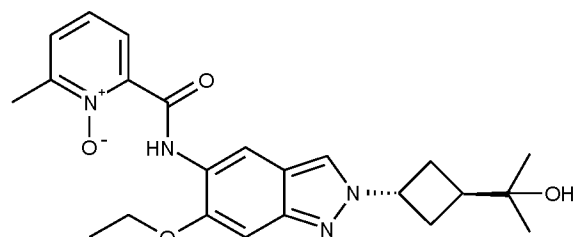
199



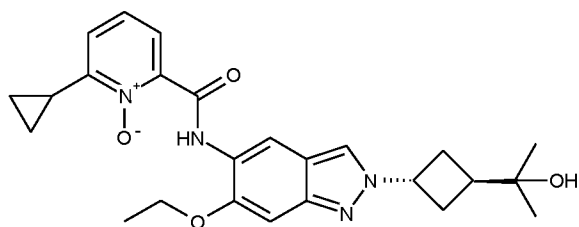
200



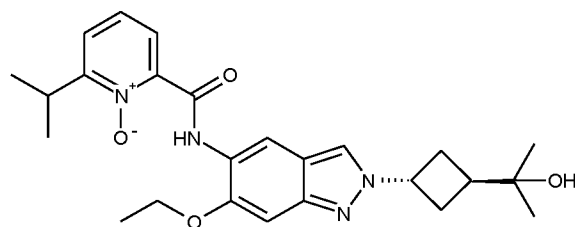
201



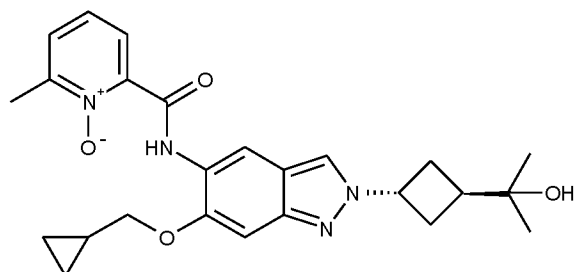
202



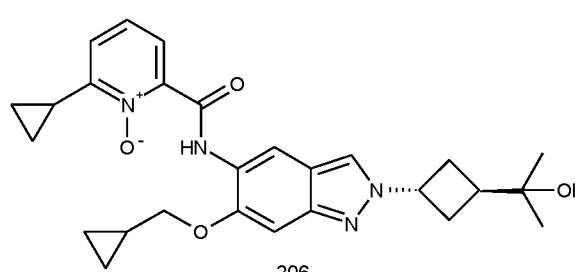
203



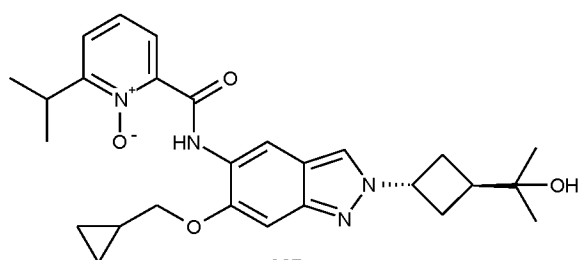
204



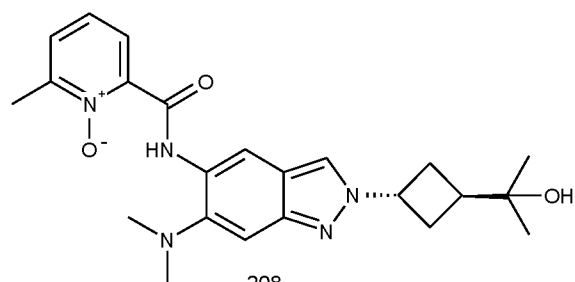
205



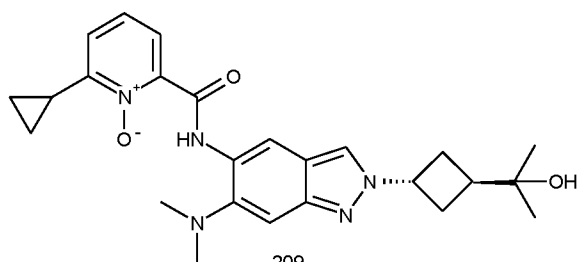
206



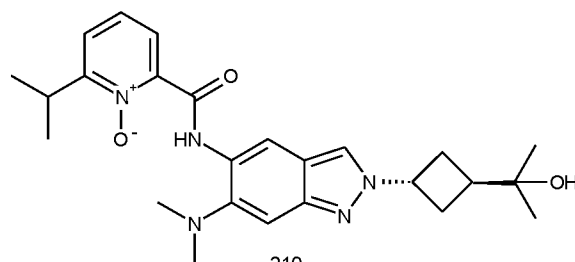
207



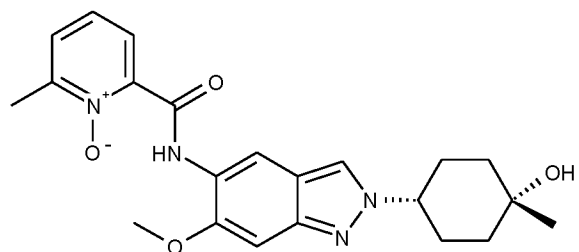
208



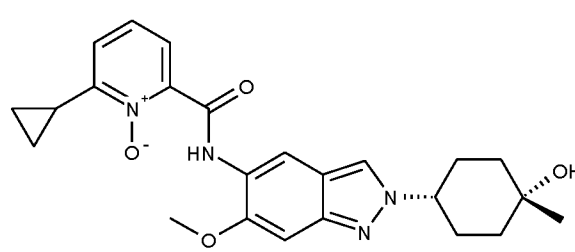
209



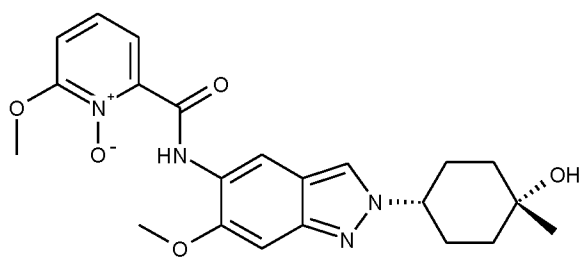
210



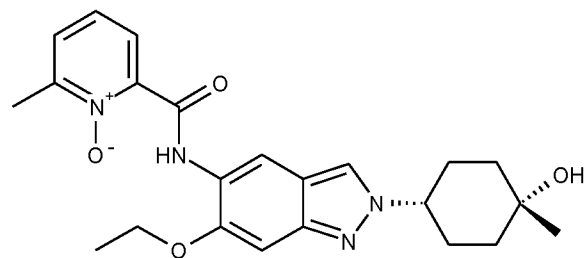
211



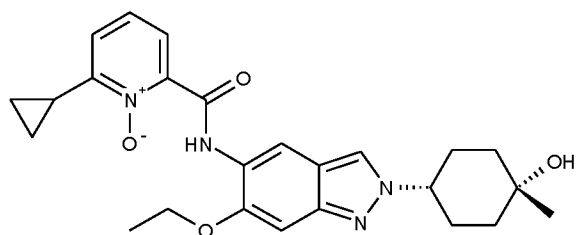
212



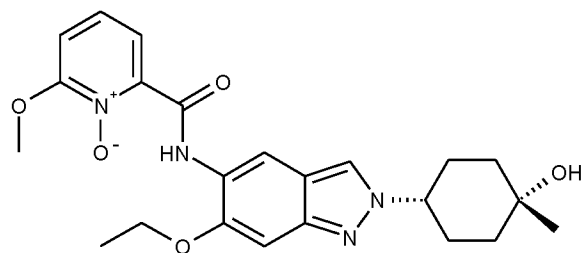
213



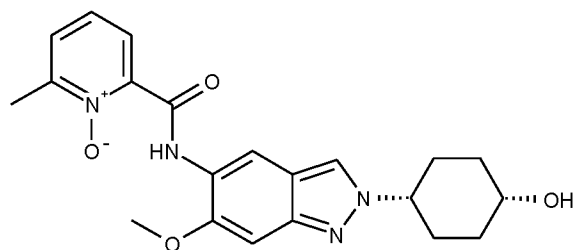
214



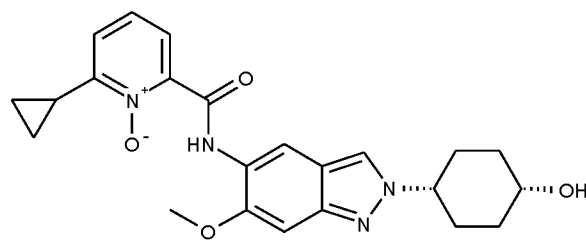
215



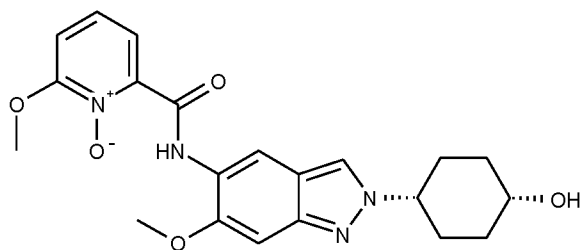
216



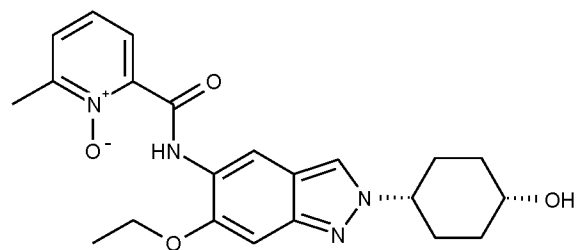
217



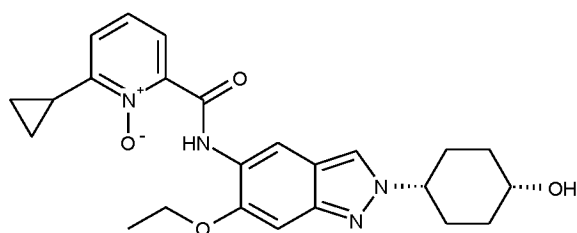
218



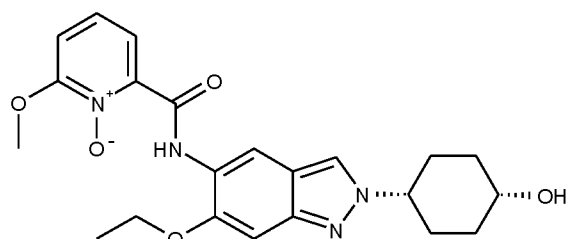
219



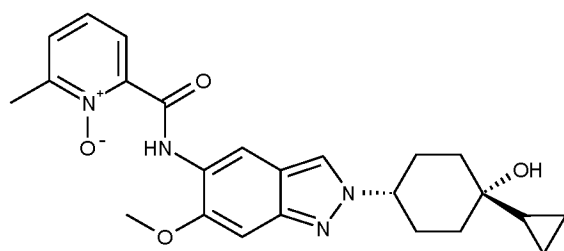
220



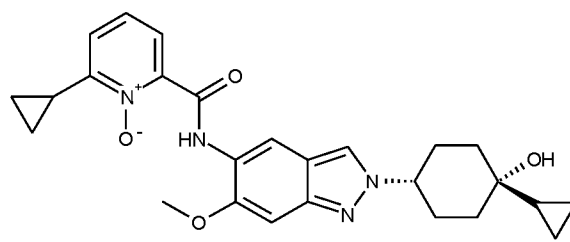
221



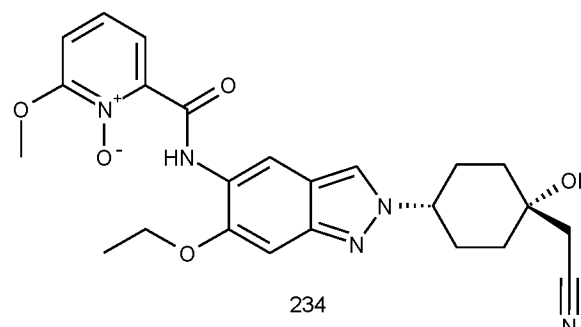
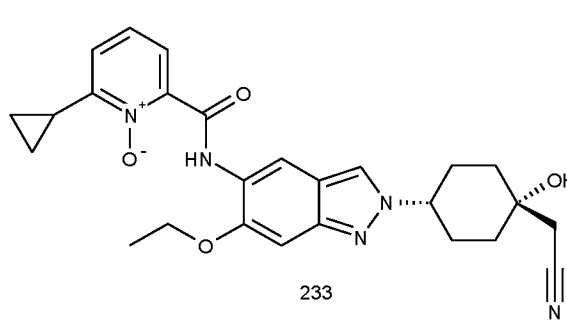
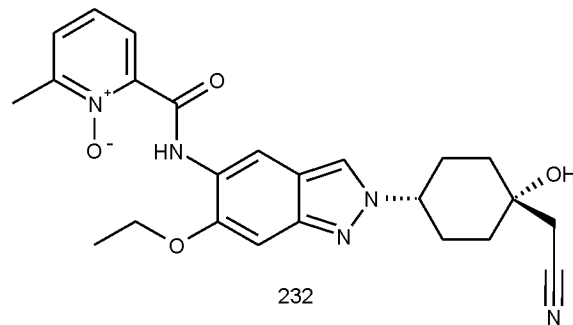
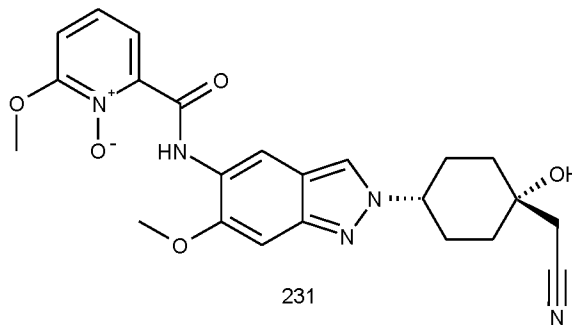
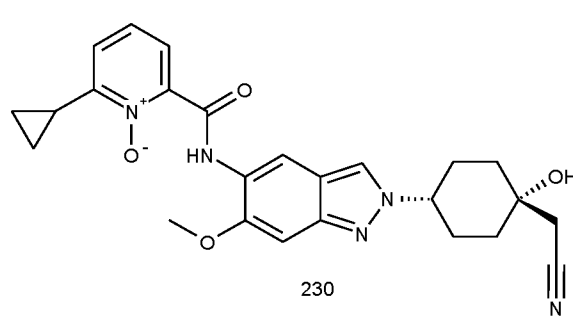
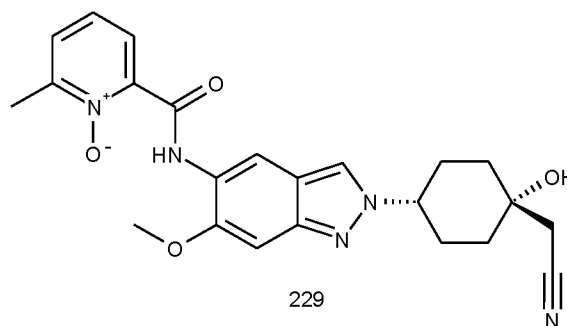
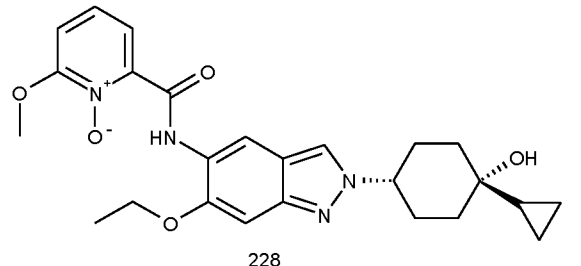
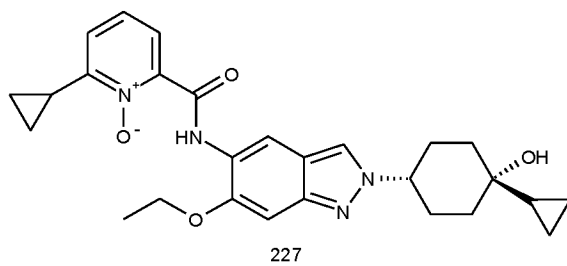
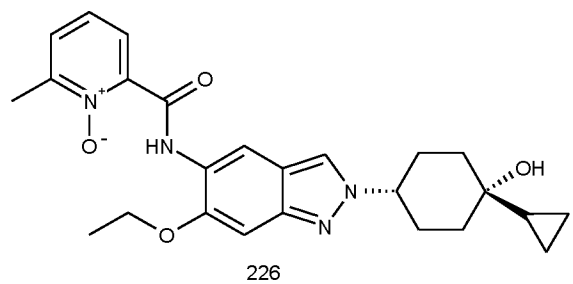
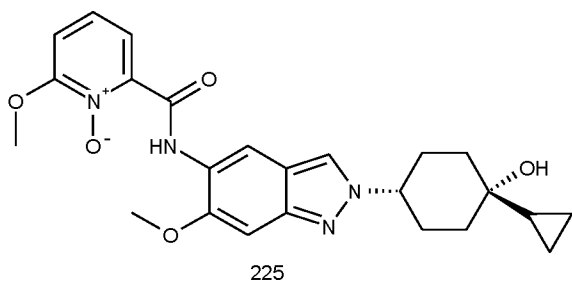
222

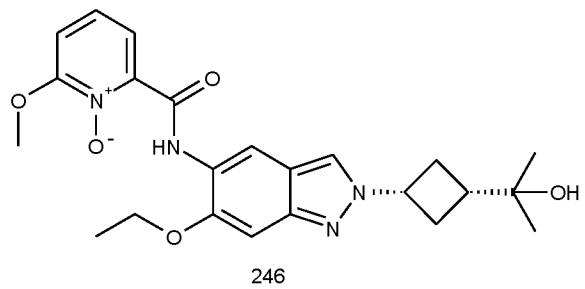
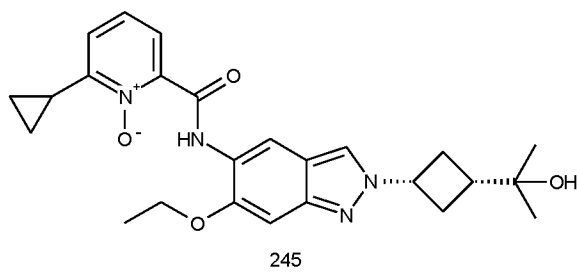
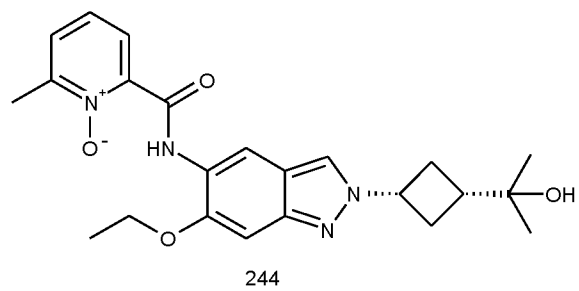
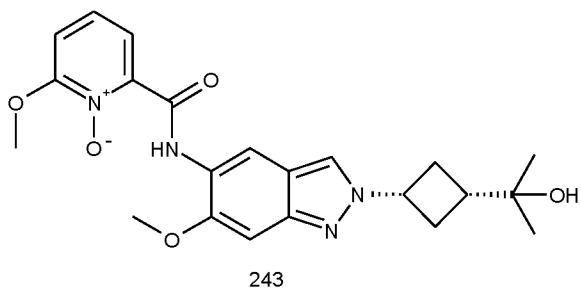
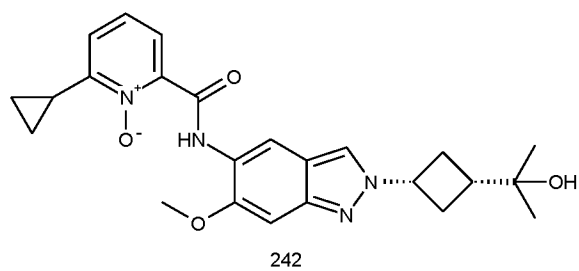
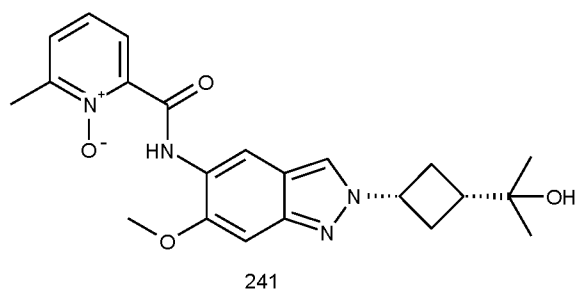
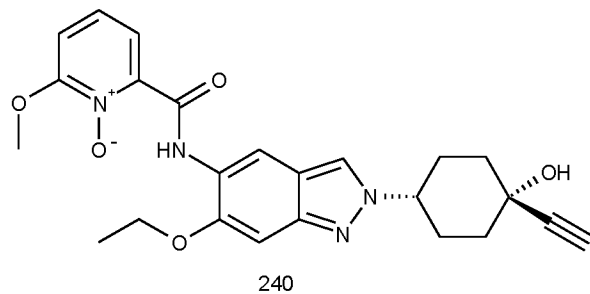
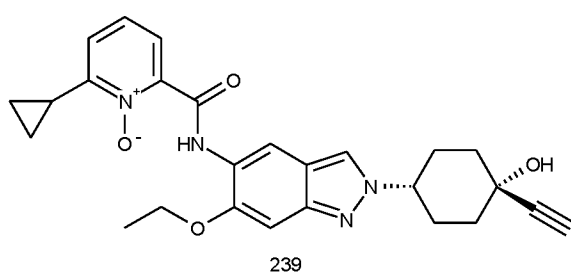
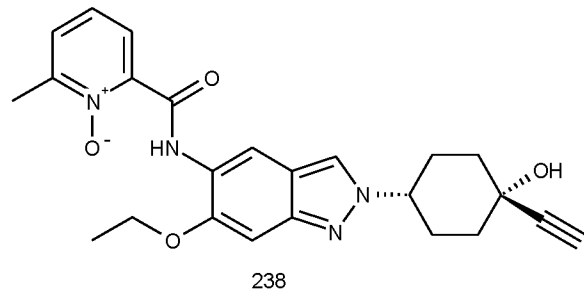
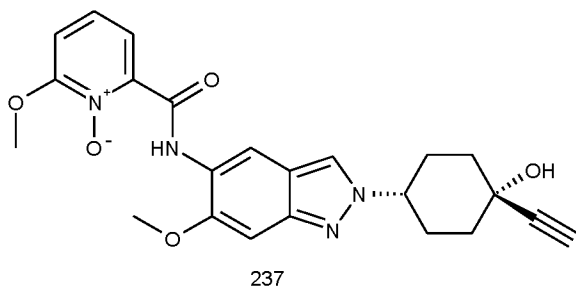
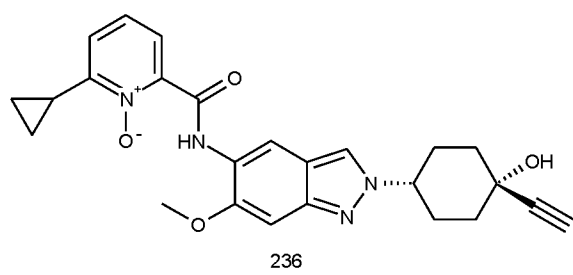
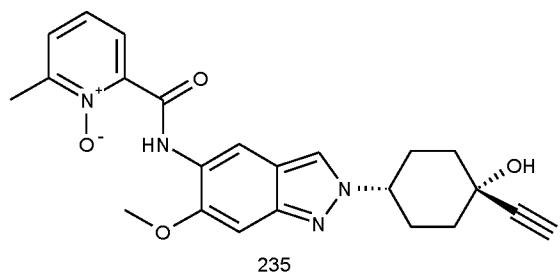


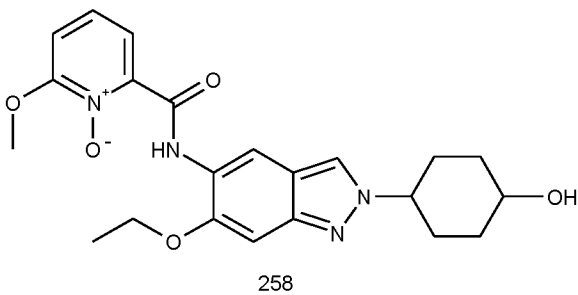
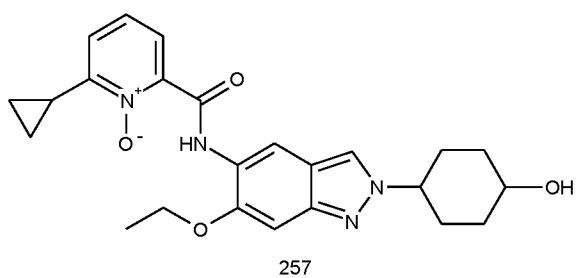
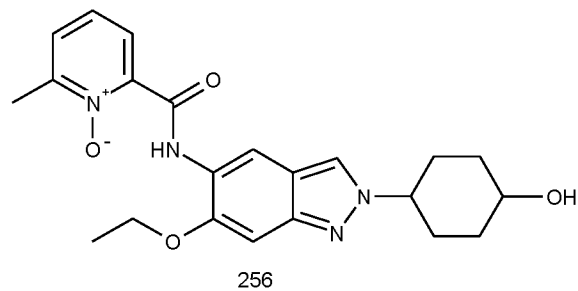
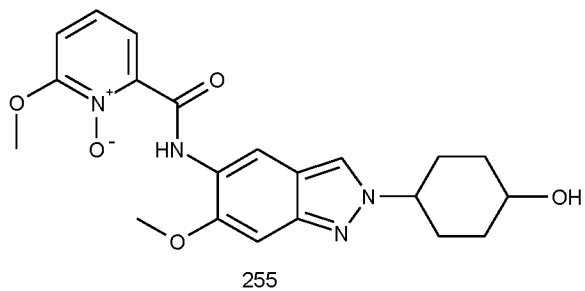
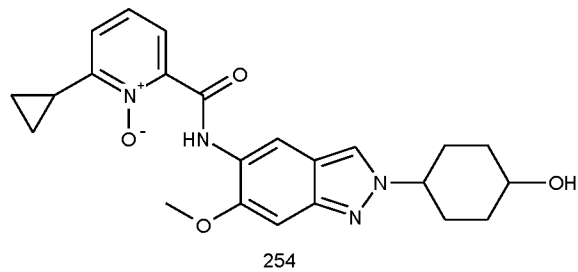
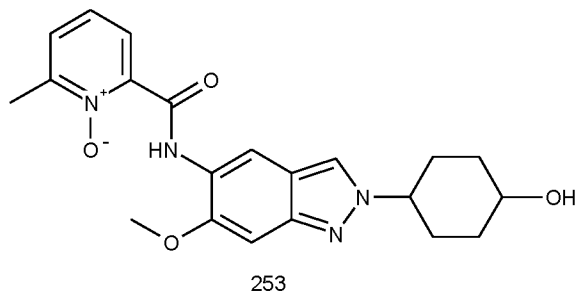
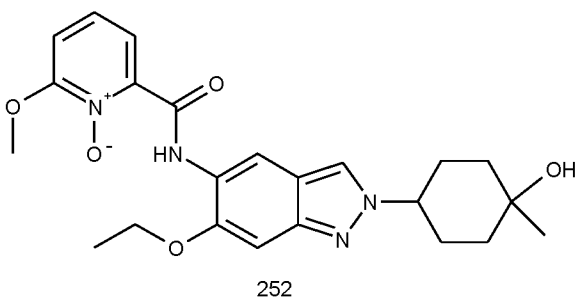
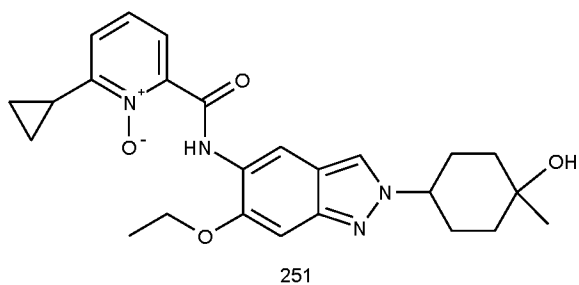
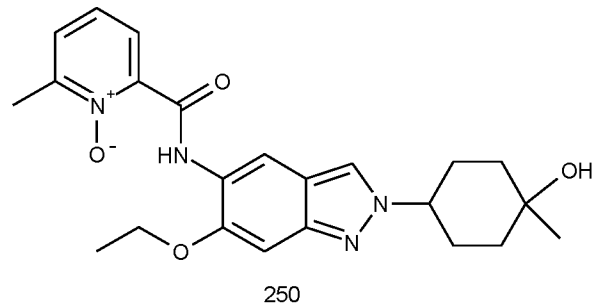
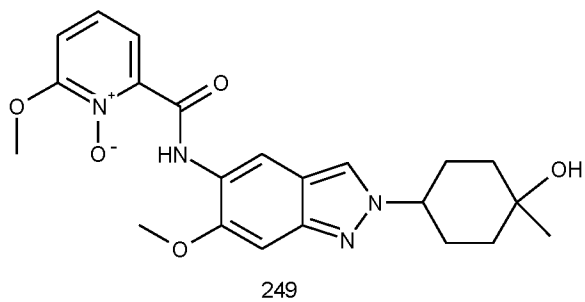
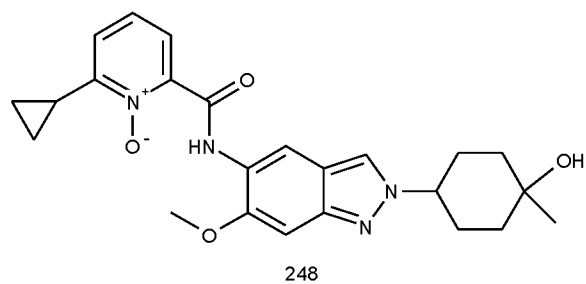
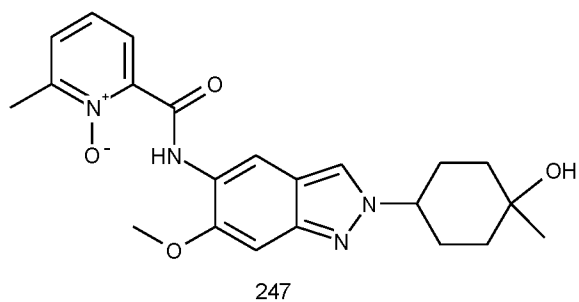
223

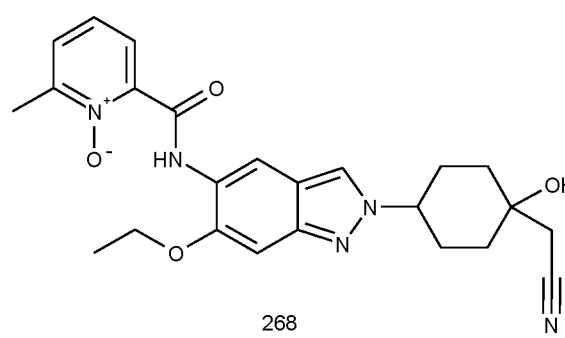
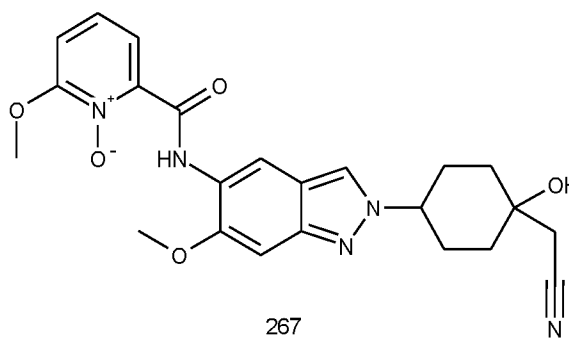
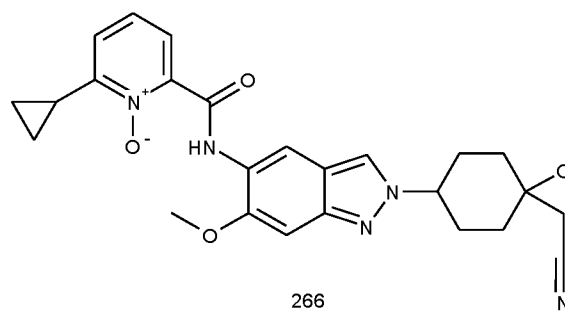
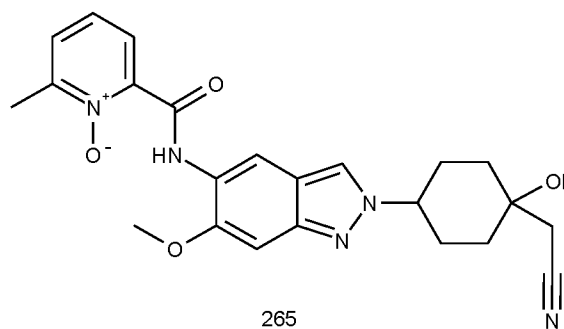
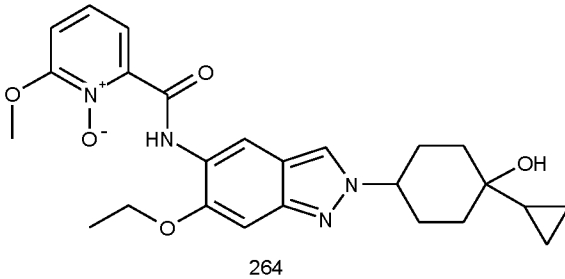
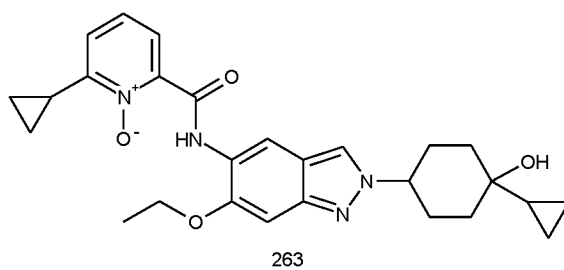
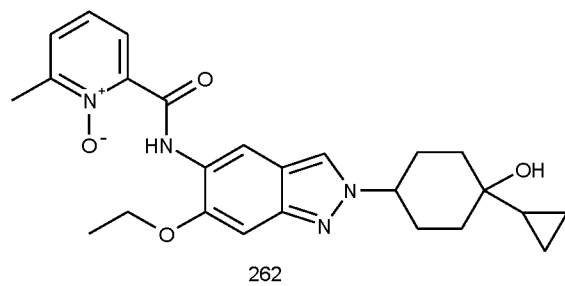
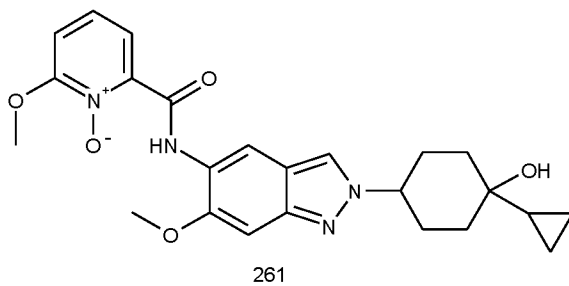
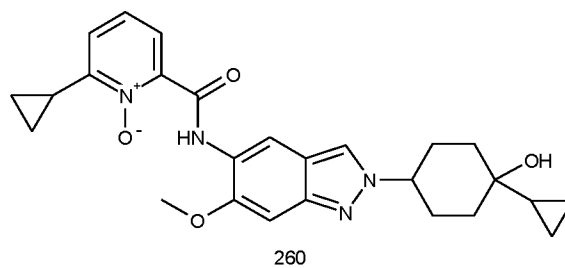
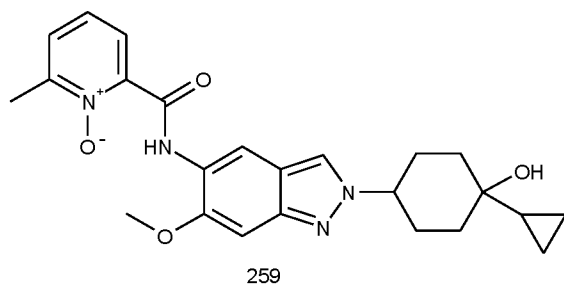


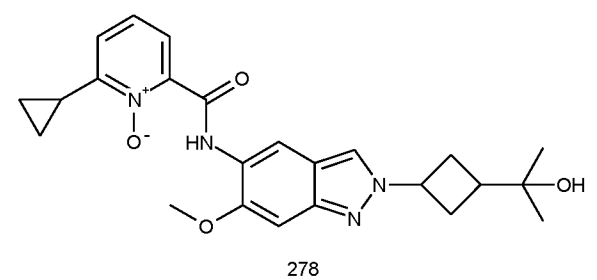
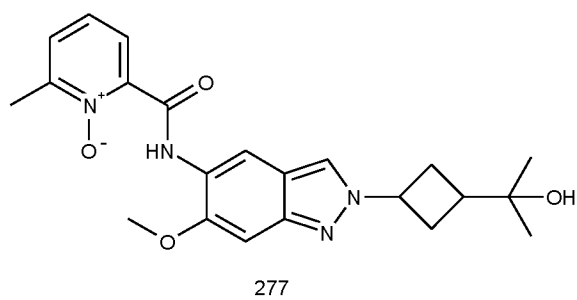
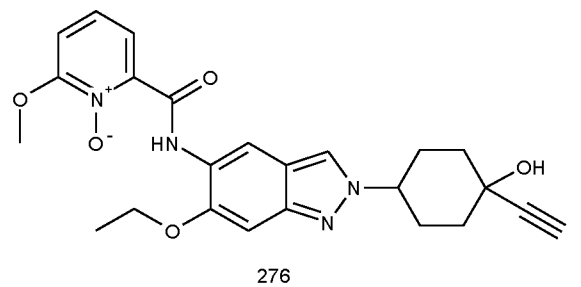
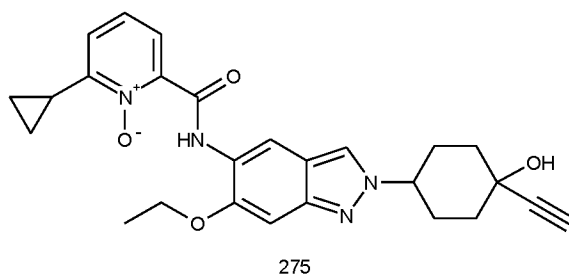
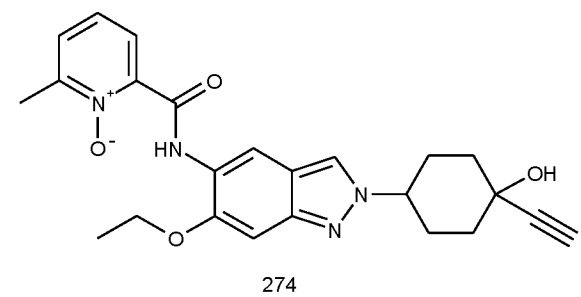
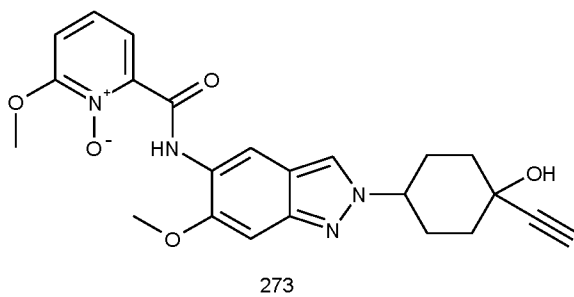
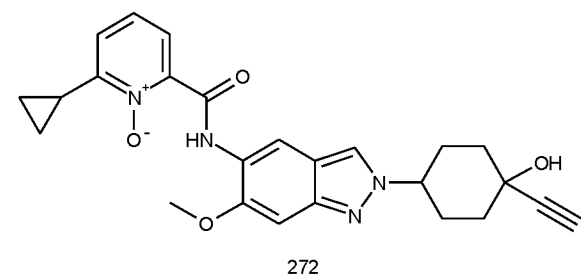
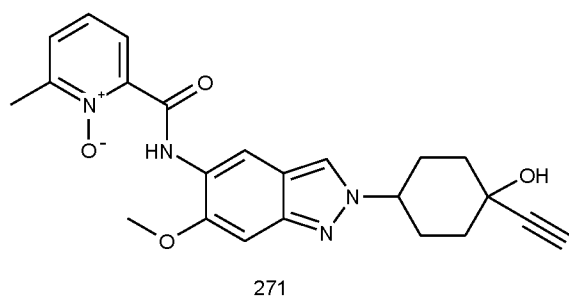
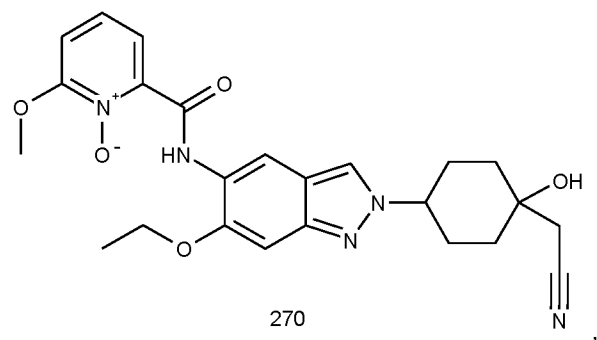
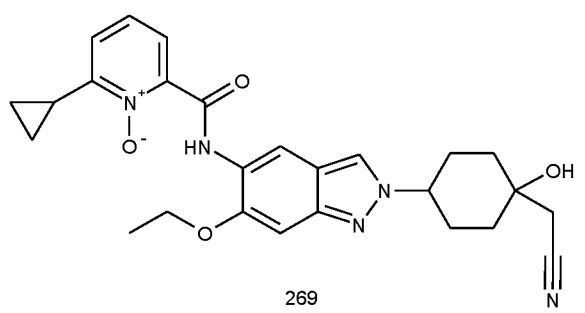
224

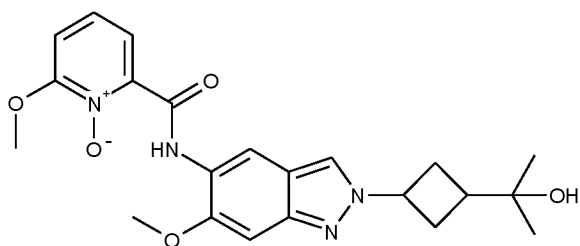




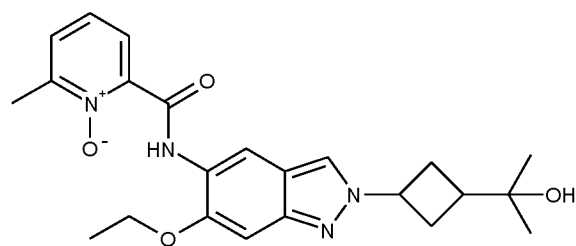




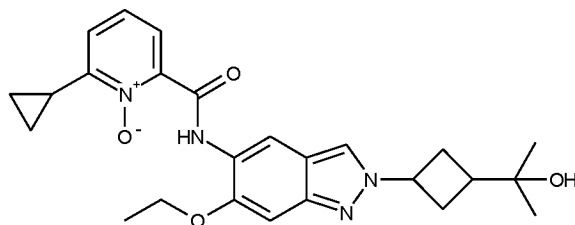




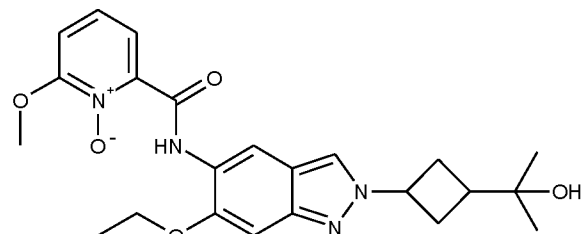
279



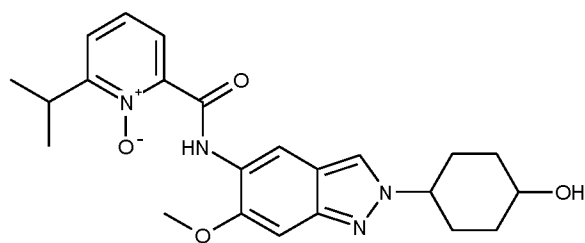
280



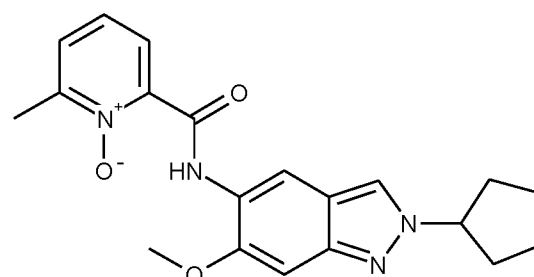
281



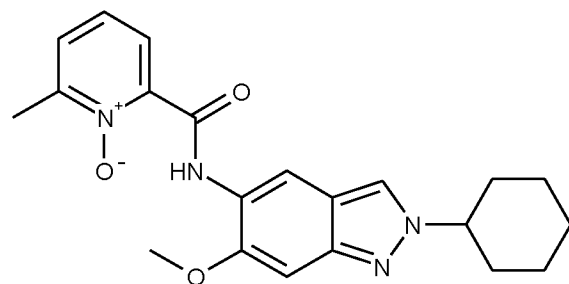
282



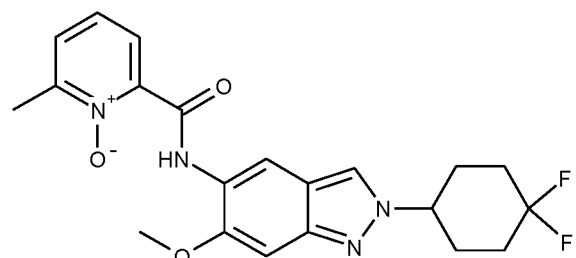
283



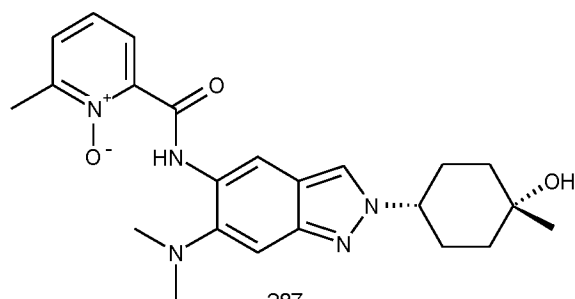
284



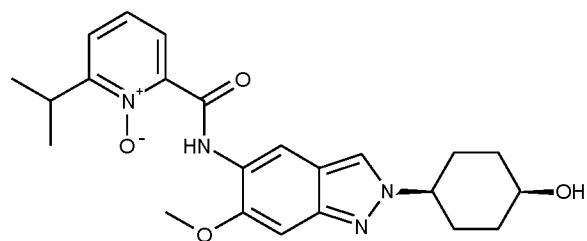
285



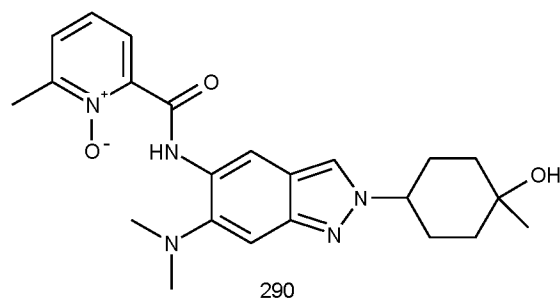
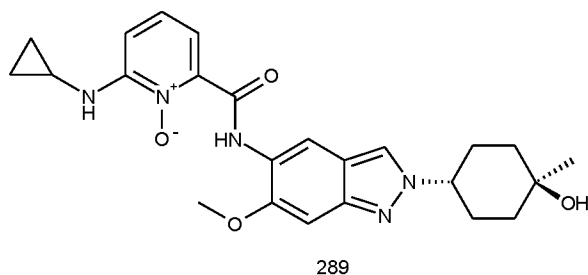
286



287

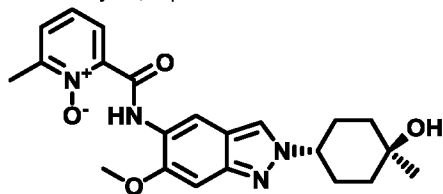


288



її стереоізомер, рацемат, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль.

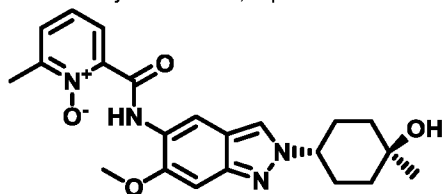
9. Сполука, що являє собою:



001

або її стереоізомер, рацемат або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 10. Сполука за п. 9, що являє собою:



001

11. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-10.

10 12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або фармацевтична композиція за п. 11 для застосування для попередження та/або лікування захворювань або порушень, опосередкованих IRAK.

13. Сполука для застосування за п. 12, де захворювання або порушення вибрані із пухлин, подагри, системного червоного вовчка, розсіяного склерозу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, інфаркту міокарда, сепсису, запального захворювання кишечника, астми, ревматоїдного артриту та алергії.

15