

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016110852, 25.09.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2013 US 61/883,497

(43) Дата публикации заявки: 30.10.2017 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.04.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/057444 (25.09.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/048281 (02.04.2015)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

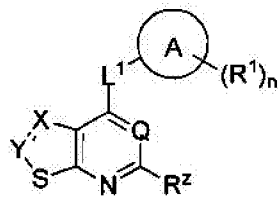
НИМБУС АЙРИС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**РОМЕРО Донна Л. (US),
МАССЕ Крейг И. (US),
РОБИНСОН Шонесси (US),
ГРИНВУД Джереми Роберт (US),
ХАРРИМАН Джеральдин (US)**(54) **ИНГИБИТОРЫ IRAK И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

**I**

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

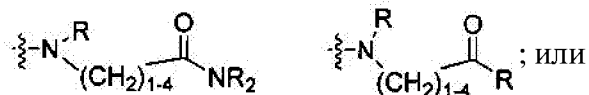
Q представляет собой CH, C-CN или N;

X представляет собой C-L²(R⁴)_p-R^X и Y представляет собой N; илиX представляет собой N и Y представляет собой C-R^X;

Кольцо A представляет собой 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R¹ и R^{1'} независимо представляет собой -R², галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C

(O)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, Су или -N(R)S(O)₂R; или R¹ выбран из одной из следующих формул:



две группы R¹ взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного 4-7 членного конденсированного, спиро-конденсированного или мостикового бициклического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из Су представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 4-10 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатического фрагмента, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6 членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или:

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к атому азота, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R² независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатического фрагмента, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6 членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R⁴ независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -N(R)₂, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(P)OR, -N(R)S(O)₂N(R)₂, -N(R)S(O)₂R или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатического фрагмента, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6 членного гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^x представляет собой водород, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

R^z представляет собой водород, -R², -CN, -NO₂, галоген, -C(O)N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)R, -N(R)₂, -NH[Ar], -OR или -S(O)₂N(R)₂;

[Ar] представляет собой фенил или гетероароматическое кольцо, замещенное m заместителями R^{1'};

L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную углеводородную

цепь, в которой один или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

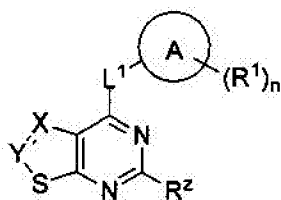
L² представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ двухвалентную углеводородную цепь, в которой один или два метиленовых звена цепи необязательно и независимо заменены -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

m представляет собой 0-4;

n представляет собой 0-4; и

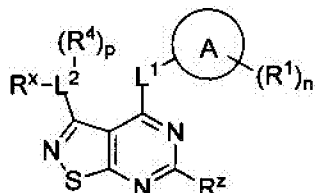
p представляет собой 0-2.

2. Соединение по п. 1 формулы II:

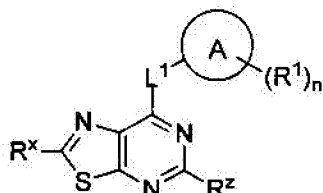


II.

3. Соединение по п. 1 одной из формул III или IV:

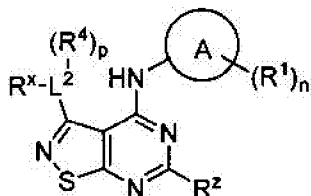


III

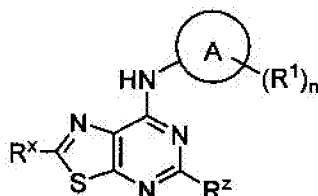


IV.

4. Соединение по п. 1 одной из формул III-i или IV-i:

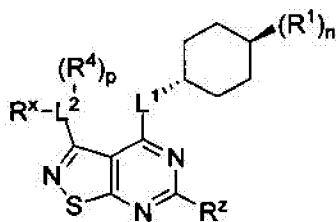


III-i

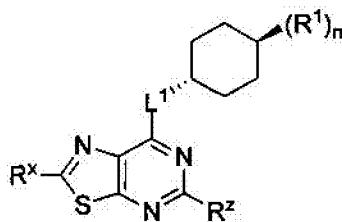


IV-i.

5. Соединение по п. 1 одной из формул V или VI:



V



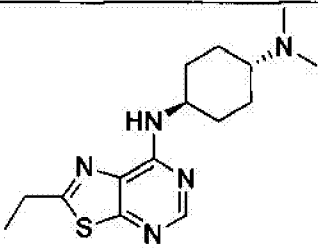
VI.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^z представляет собой -NH[Ar].

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что [Ar] представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный m заместителями R^{1'}.

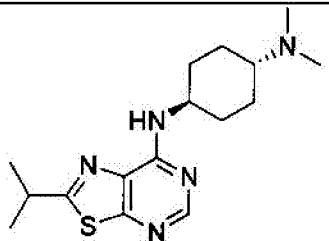
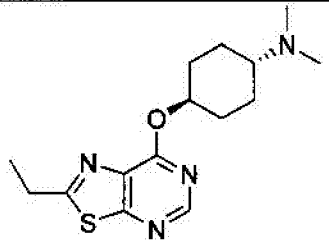
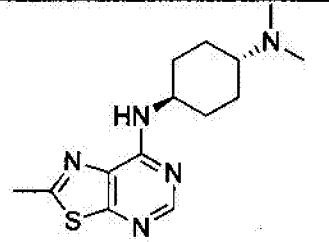
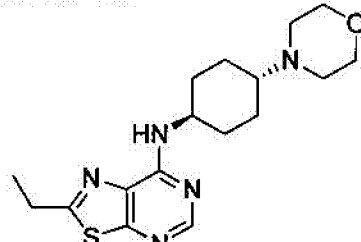
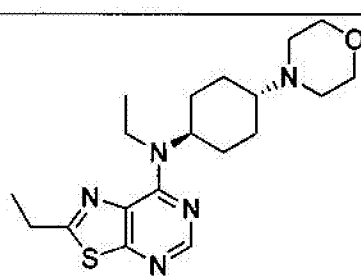
8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что n представляет собой 1 и R¹ представляет собой Cu.

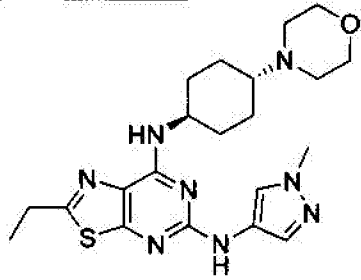
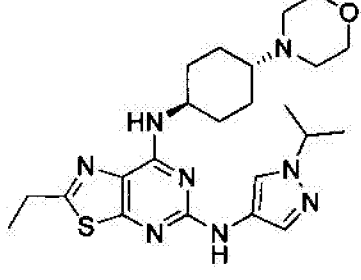
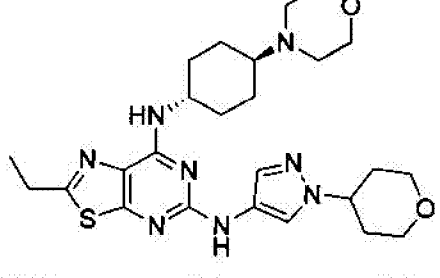
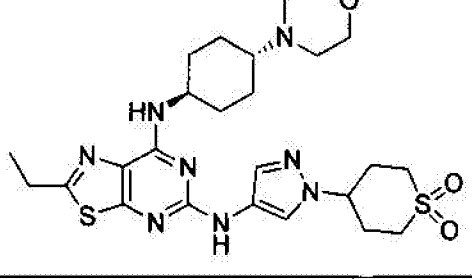
9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующих соединений

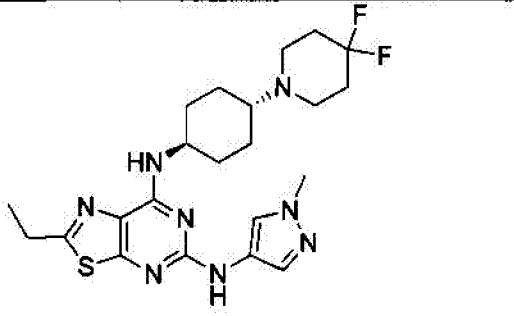
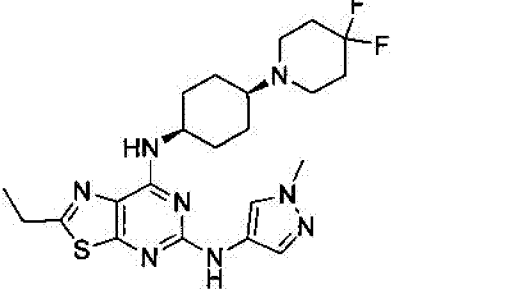
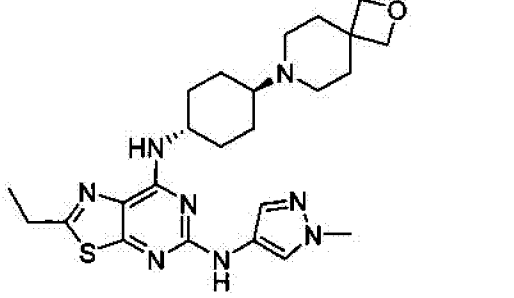
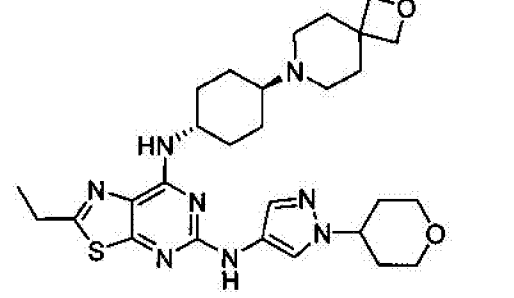
Соединение

I-1

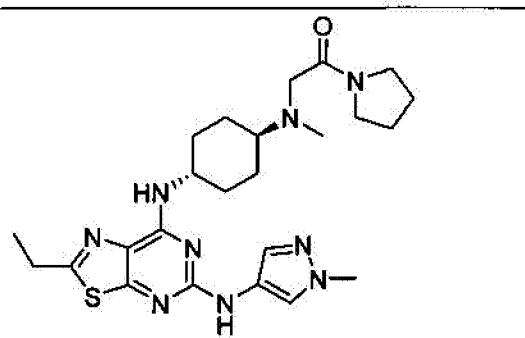
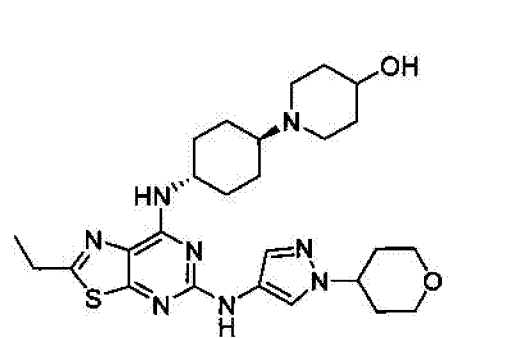
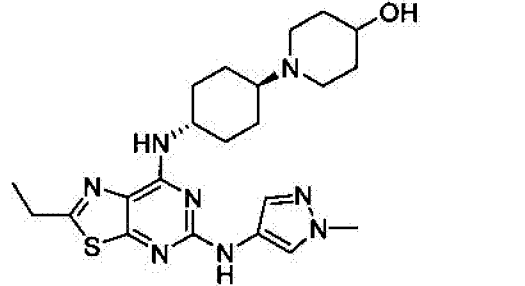
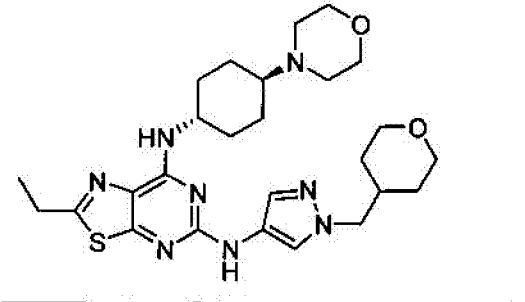
RU 2016110852 A

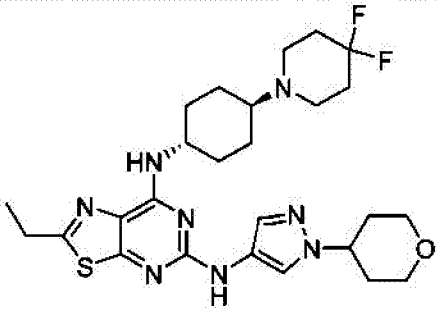
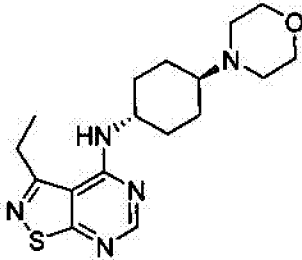
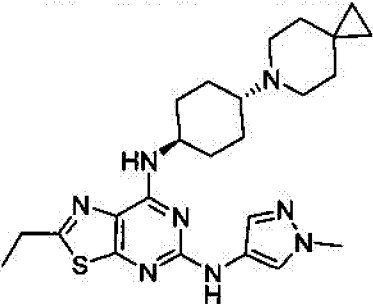
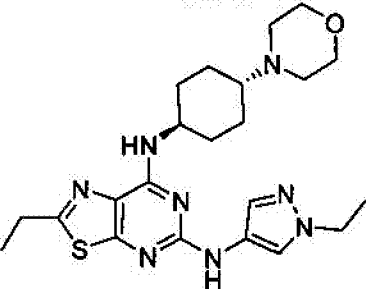
RU 2016110852 A

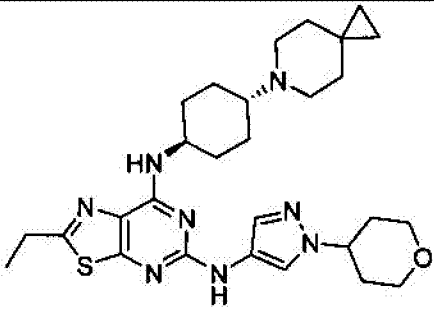
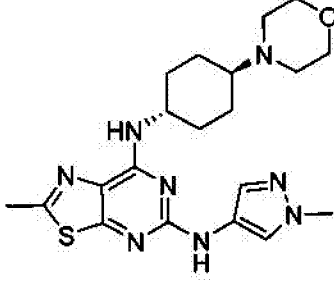
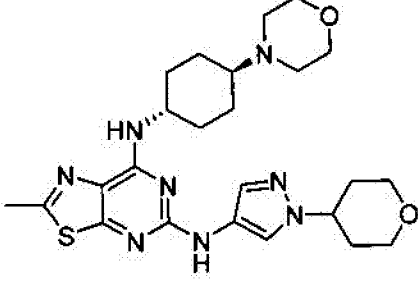
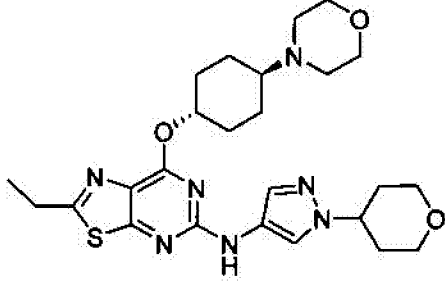
	I-2
	I-3
	I-4
	I-5
	I-6

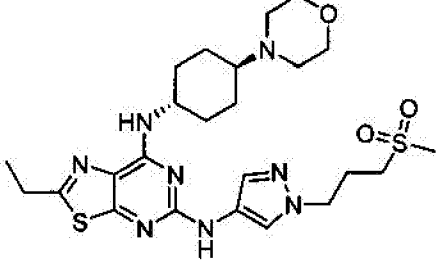
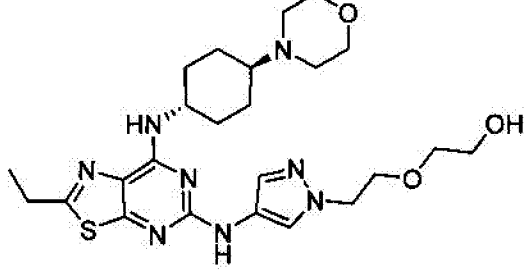
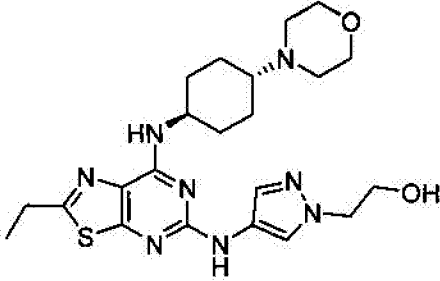
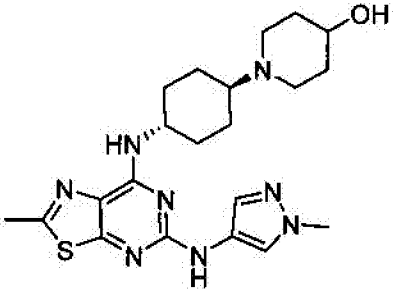

I-7

I-8

I-9

I-10

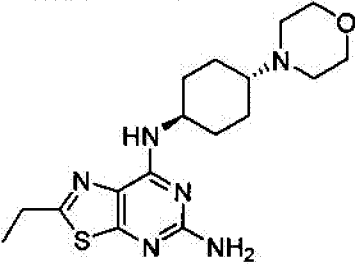
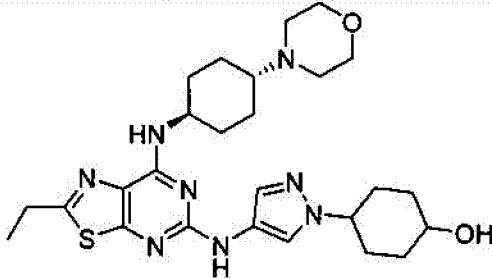
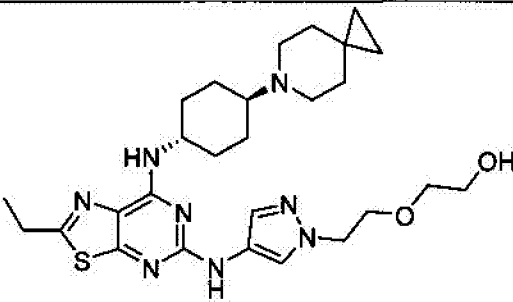
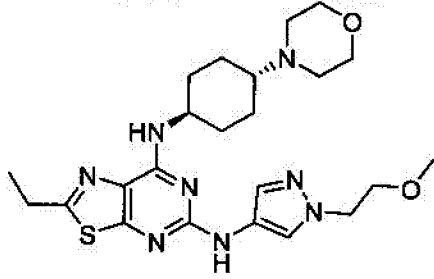

I-11

I-12

I-13

I-14

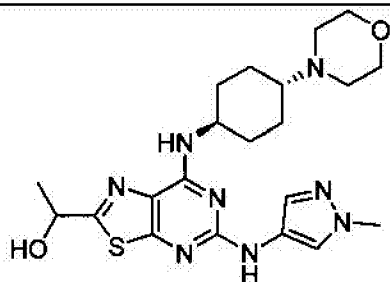
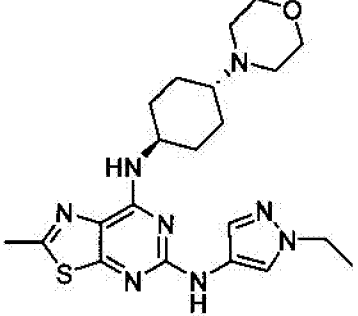
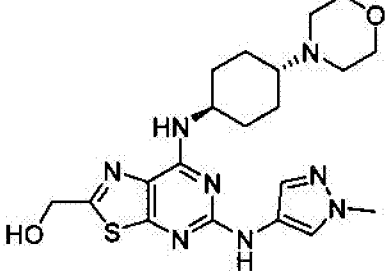
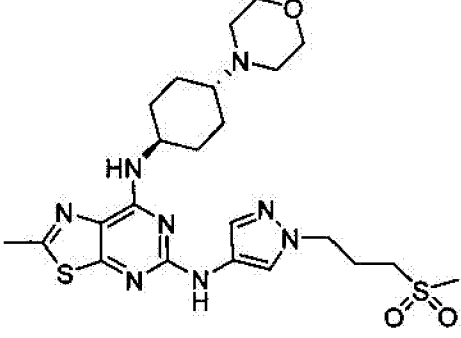

I-15

I-16

I-17

I-18

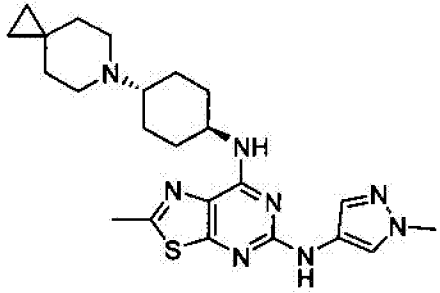
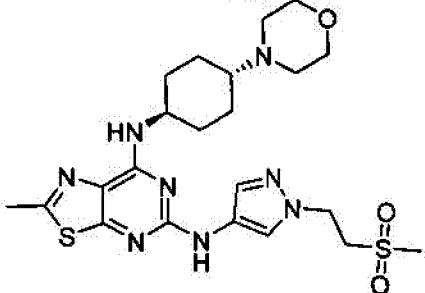
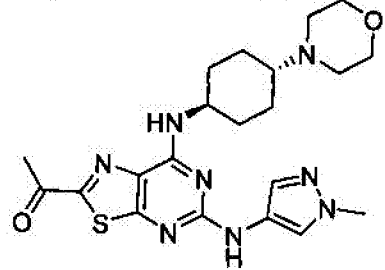

I-19

I-20

I-21

I-22

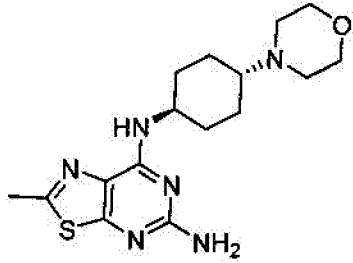
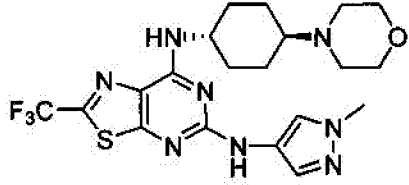
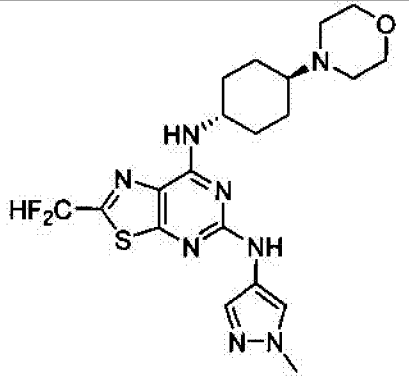
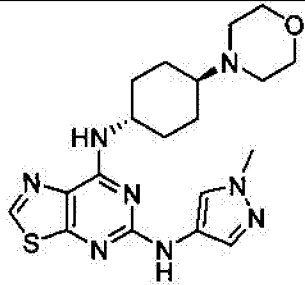
	I-23
	I-24
	I-25
	I-26

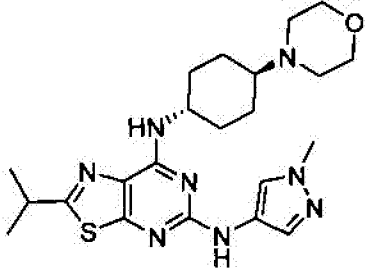
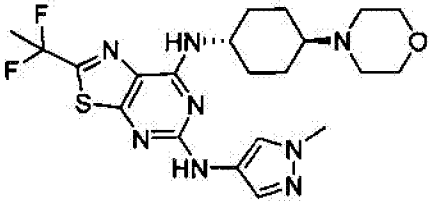
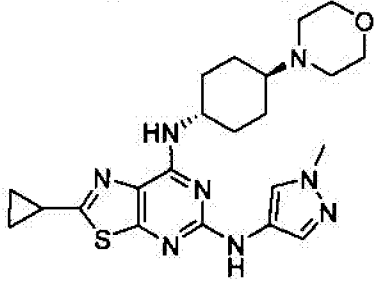
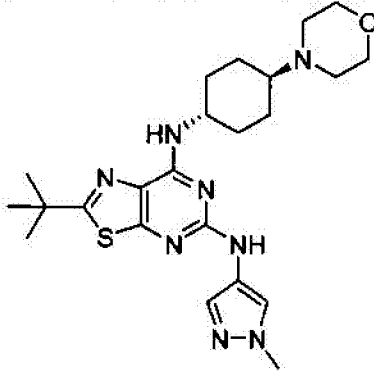

I-27

I-28

I-29

I-30

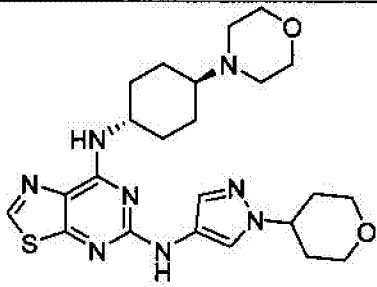
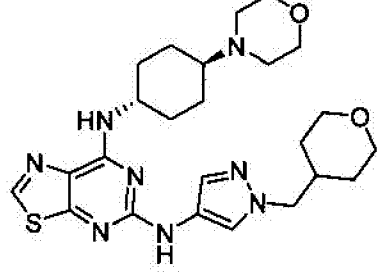
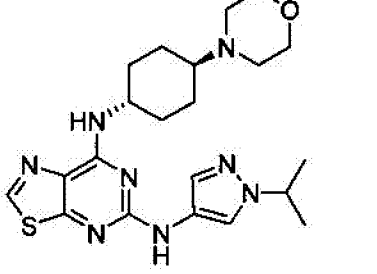
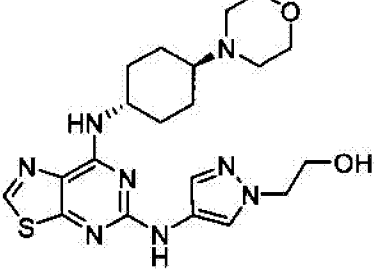
	I-31
	I-32
	I-33
	I-34

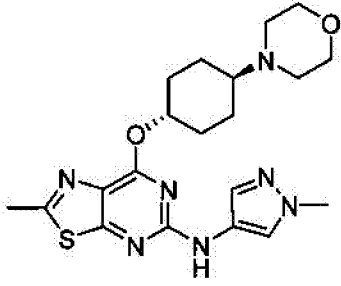
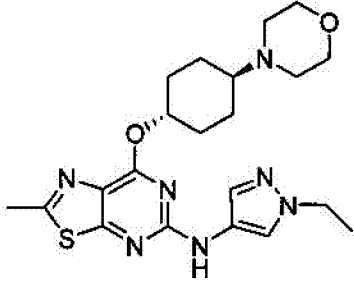
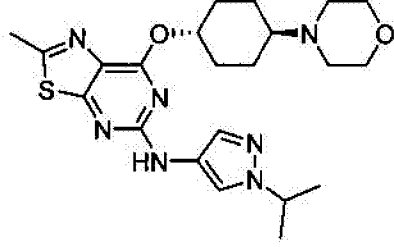
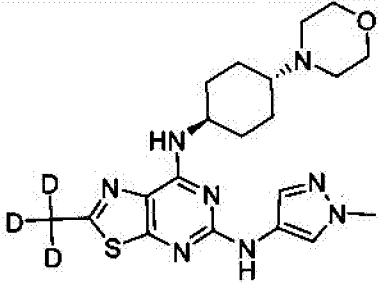
	I-35
	I-36
	I-37
	I-38

	I-39
	I-40
	I-41
	I-42


I-43

I-44

I-45

I-46


I-47

I-48

I-49

I-50

	I-51
	I-52
	I-53
	I-54


I-55

I-56

I-57

I-58

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

11. Способ ингибирования протеинкиназы IRAK у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту или приведение в контакт указанного биологического образца с соединением по п. 1 или его фармацевтической композицией.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что протеинкиназа IRAK представляет собой протеинкиназу IRAK-4.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что протеинкиназа IRAK представляет собой протеинкиназу IRAK-1.

14. Способ лечения опосредованного IRAK нарушения, заболевания или состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по п. 1 или его фармацевтической композиции.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что опосредованное IRAK нарушение, заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из рака, нейродегенеративного нарушения, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного нарушения, наследственного заболевания, заболевания, связанного с гормонами, метаболического нарушения, состояний, связанных с трансплантацией органов, иммунодефицитных нарушений, деструктивного поражения костей, пролиферативного нарушения, инфекционного заболевания, состояния, связанного с гибелью клеток, агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, заболевания печени, патологических иммунных состояний, включающих активацию Т-клеток, сердечно-сосудистых нарушений и нарушений ЦНС.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что рак или пролиферативное нарушение выбрано из группы, состоящей из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной опухоли, карциномы мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, семенников, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, желудочно-кишечного рака, особенно карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы, опухоли головы и шеи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, опосредованного IL-1 нарушения, опосредованного MyD88 нарушения, вялотекущей индолентной множественной миеломы или гематологических опухолей (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), DLBCL типа ABC, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому и внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому).

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что опосредованное MyD88 нарушение выбрано из группы, состоящей из DLBCL типа ABC, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы Ходжкина, первичной кожной Т-клеточной лимфомы и хронического лимфоцитарного лейкоза.

18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что опосредованное IL-1 нарушение представляет собой вялотекущую индолентную множественную миелому.

19. Способ по п. 15, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, церебральной ишемии и нейродегенеративных заболеваний, вызванных травматическим повреждением, нейротоксичностью глутамата, гипоксией, эпилепсией, лечением сахарного диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органов и реакцией трансплантат против хозяина.

20. Способ по п. 15, отличающийся тем, что воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из глазных состояний, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит; заболевания, поражающего нос, включая аллергический ринит; и воспалительного заболевания, при

котором имеют место аутоиммунные реакции или которое имеет аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные гематологические нарушения (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению гравис, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатический спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, глютеновую болезнь, периодонтит, заболевание гиалиновых мембран, заболевания почек, клубочковую болезнь, алкогольную болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический аллергический пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит с и без нефротического синдрома, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями, хроническую гранулематозную болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукому, заболевание сетчатки, старение, головную боль, боль, сложный региональный болевой синдром, гипертрофию сердца, атрофию мышц, катаболические нарушения, ожирение, задержку роста плода, гиперхолестеринемию, болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, мезотелиому, ангидротическую эктодермальную дисплазию, болезнь Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, наследственный синдром периодической лихорадки, астму, включая аллергическую и не аллергическую, легкую, умеренную, тяжелую, бронхиальную и вызванную физической нагрузкой, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилию, гиперчувствительность, анафилаксию, назальный синусит, аллергические заболевания глаз, индуцированные кремнеземом заболевания, ХОЗЛ, включая уменьшение повреждений, воспаление дыхательных путей, гиперреактивность бронхов, ремоделирование или прогрессирование заболевания, заболевание легких, кистозный фиброз, кислотно-индуцированное повреждение легких, легочную гипертензию, полинейропатию, катаракту, воспаление мышц в сочетании с системным склерозом, миозит с включенными тельцами, миастению гравис, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, диабет 1 типа, или диабет 2 типа, аппендицит, атопический дерматит, астму, аллергию, блефарит, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброз, гастрит, гастроэнтерит, пурпuru Геноха-Шенлейна, гепатит, гнойный гидраденит, нефропатию с иммуноглобулином А, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, неспецифический язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит, гнездную алопецию, многоформную эритему, герпетический дерматит, склеродермию, витилиго, аллергический васкулит, крапивницу, буллезный пемфигоид, пузырчатку обыкновенную, эксфолиативную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, острую и хроническую подагру, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, криопирин-ассоциированные периодические

синдромы (CAPS) и остеоартрит.

RU 2016110852 A

RU 2016110852 A