

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201990523** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.09.30

(54) **НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ Jak1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/403,660**

(32) **2016.10.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/054668**

(87) **WO 2018/067422 2018.04.12**

(71) Заявитель:
ТЛЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛ, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
Лян Цунсинь (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Новые производные 1H-фу-
ро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридина представляют
собой селективные ингибиторы киназы Jak1, кото-
рые могут применяться для лечения нарушений,
связанных с активностями Jak1, таких как аутоим-
мунные заболевания или нарушения, воспалитель-
ные заболевания или нарушения, а также раковые
или неопластические заболевания или нарушения.

A1

201990523

201990523

A1

НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ JAK1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки США, серийный номер 62/403660, поданной 3 октября 2016 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным 1*H*-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина, их фармацевтически приемлемым солям, их сольватам, гидратам и полиморфам в качестве селективных ингибиторов Jak1-киназы. В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, и применение таких композиций в способах лечения заболеваний и состояний, связанных с Jak1, изобретение может применяться в лечении нарушений, связанных с активностью Jak1, таких как аутоиммунное заболевание или нарушение, воспалительное заболевание или нарушение, а также раковое или неопластическое заболевание или нарушение.

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой большое семейство белков, которые играют ключевую роль в регуляции широкого спектра клеточных процессов и поддержании функции клеток. Частично, но не ограничиваясь ими, список указанных киназ включает: нерцепторные тирозинкиназы, такие как семейство Янус-киназ (Jak1, Jak2, Jak3 и Tyk2); рецепторные тирозинкиназы, такие как киназа рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR); и серин/треонинкиназы, такие как b-RAF. Нарушение активности киназ наблюдалось при многих болезненных состояниях, включая доброкачественные и злокачественные пролиферативные нарушения, а также заболевания, возникающие в результате ненадлежащей активации иммунной и нервной системы. Соединения согласно

настоящему изобретению селективно ингибируют активность одной или более протеинкиназ по отношению к другим родственным киназам, и соответственно, ожидается, что они могут применяться в лечении заболеваний, опосредованных селективно ингибированной киназой(ми), без нежелательных побочных эффектов, связанных с ингибированием родственной киназы(киназ).

В частности, семейство киназ Janus (Янус) включает 4 известных члена семейства: Jak 1, 2, 3 и тирозинкиназу 2 (Тук2). Указанные цитоплазматические тирозинкиназы связаны с мембранными цитокиновыми рецепторами, такими как обычные рецепторы гамма-цепи и трансмембранные белки гликопротеина 130 (gp 130) (Murray, *J. Immunol.* 178(5):2623-2629, **2007**). Почти 40 цитокиновых рецепторов передают сигналы через комбинации указанных 4 членов семейства Jak и их 7 нижестоящих субстратов: активаторов сигнальной трансдукции членов семейства транскрипции (STAT) (Ghoreschi *et al.*, *Immunol Rev.* 228(1):273-287, **2009**). Связывание цитокина с его рецептором инициирует активацию Jak через транс- и аутофосфорилирование. Киназы семейства Jak в свою очередь фосфорилируют остатки цитокиновых рецепторов, создавая сайты связывания для белков, содержащих домен гомологии саркомы 2 (SH2), таких как факторы STAT и другие регуляторы, которые впоследствии активируются фосфорилированием Jak. Активированные STAT проникают в ядро, инициируя экспрессию факторов выживания, цитокинов, хемокинов и молекул, которые облегчают миграцию клеток лейкоцитов (Schindler *et al.*, *J. Biol. Chem.* 282(28):20059-20063, **2007**). Активация Jak также приводит к пролиферации клеток путями, опосредуемыми фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой B.

Jak3 и Jak1 представляют собой компоненты комплексов цитокиновых рецепторов с общей гамма-цепью, и блокада любого из них ингибирует передачу сигналов воспалительными цитокинами: интерлейкинами (IL) -2, 4, 7, 9, 15 и 21 (Ghoreschi *et al.*, *Immunol. Rev.* 228(1):273-287, **2009**). Другие патологически значимые цитокины, такие как IL-6, напротив, однозначно зависят от Jak1. Соответственно, блокада Jak1 ингибирует передачу сигналов многих провоспалительных цитокинов (Guschin *et al.*, *EMBO J.* 14(7):1421-1429, **1995**). Наблюдалась клиническая эффективность при ревматоидном

артрите (РА) антитела, нейтрализующего рецептор IL-6, тоцилизумаба (Maini *et al.*, *Arthritis Rheum.* 54(9):2817-2829, **2006**).

Дефицит Jak1 и Jak2 у людей не описан. Мыши при отсутствии Jak1 умирают в перинатальном периоде (Schindler *et al.*, *J. Biol Chem.* 282(28):20059-20063, **2007**). Дефицит Jak2 у мышей также смертелен, и эмбрионы Jak2^{-/-} умирают между 12 и 13 днем после зачатия из-за дефицита эритропоэза (Neubauer *et al.*, *Cell* 93(3):397-409, **1998**). У людей описан дефицит Jak3, который представляет собой тяжелый комбинированный иммунодефицит в первые несколько месяцев жизни с такими симптомами, как неспособность развиваться, тяжелые и рецидивирующие инфекции, кандидоз и диарея. У детей с дефицитом Jak3 отсутствуют циркулирующие Т-клетки и NK-клетки и нарушена функция В-клеток. У людей дополнительно описан дефицит Tyk2, проявляющийся нарушением антимикробных реакций, повышенным уровнем IgE в сыворотке и атопическим дерматитом (Minegishi *et al.*, *Immunity* 25(5):745-755, **2006**).

Учитывая высокую степень структурного сходства между Jak1 и Jak2 (Williams *et al.*, *J. Mol. Biol.* 387(1):219-232, **2009**), в литературных источниках предполагают, что большая часть ингибиторов Jak1 также ингибируют Jak2 (Incyte Corp. press release, 10 Nov. 2010; Changelian *et al.*, *Science* 302(5646):875-878, **2003**).

Антицитокиновая терапия стала стандартом в лечении ревматоидного артрита (РА). Все больше фактов свидетельствует о том, что для людей ингибирование Jak1 представляет собой эффективную терапию для лечения признаков и симптомов РА. Многочисленные клинические испытания, при которых вводили ингибитор Jak 1/3 тофаситиниб производства Pfizer (Kremer *et al.*, *Arthritis Rheum.* 60(7):1895-1905, **2009**; Riese *et al.* *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 24(4):513-526, **2010**), ингибитор Jak1/2 INCB-28050/LY3009104 производства Incyte/Lilly (Incyte Corp. press release, 10 Nov 2010) или ингибитор Jak1 GLP0634 производства Galapagos (Galapagos NV press release, 22 Nov 2011) продемонстрировали статистически значимую эффективность при указанном заболевании.

Тофаситиниб, ингибитор Jak1 и Jak3, был одобрен в Соединенных Штатах и других странах по всему миру для назначения взрослым пациентам с умеренно или сильно активным РА, имеющих недостаточный отклик или непереносимость метотрексата (MTX), для применения в виде монотерапии или в сочетании с MTX или другими

небиологическими БМАРП (disease modifying anti-rheumatic drugs - болезнь-модифицирующие антиревматические препараты). Данные по безопасности, полученные в ходе исследований фазы 2 и фазы 3 (Fleischmann, *Curr. Opin. Rheumatol.* 24(3):335-341, **2012**; Kremer et al., *Arthritis Rheum.* 64(4):970-981, **2012**; Fleischmann et al., *Arthritis Rheum.* 64(3):617-629, **2012**) у пациентов с РА в отношении тофацитиниба по сравнению с плацебо, показали, что наиболее распространенными серьезными побочными реакциями являются инфекции, включая пневмонию, целлюлит, опоясывающий лишай и инфекция мочевыводящих путей. Помимо указанного, были зарегистрированы туберкулез (включая случаи диссеминированного туберкулеза) и условно-патогенные инфекции, такие как другие микобактериальные инфекции, криптококк, кандидоз пищевода, пневмоцистоз, мультидерматомный герпес зостер, цитомегаловирус и вирус ВК. У пациентов, получавших тофацитиниб, наблюдались лимфома и другие злокачественные новообразования. У пациентов с трансплантацией почек, получавших тофацитиниб и сопутствующие иммунодепрессанты, с большей частотой наблюдалось посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, связанное с вирусом Эпштейна-Барр. Также сообщалось о перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих тофацитиниб. Помимо указанного, были описаны отклонения лабораторных показателей от нормы, в том числе зависящее от дозы снижение абсолютного количества нейтрофилов, а также гемоглобина. Кроме того, сообщалось о небольшом повышении уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспаргатаминотрансферазы [АСТ]) и креатинина сыворотки, а также повышенных уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и общего холестерина.

В фазе 2 исследования VX-509 (ингибитора Jak3) у пациентов с РА также был обнаружен повышенный риск инфекций и повышение уровня липидов (Fleischmann et al., *Arthritis Rheum.* 63:LB3, 2011).

В фазе 2b 52-недельного открытого долгосрочного пролонгированного исследования 2b барицитиниба - перорально вводимого селективного ингибитора Jak1 и Jak2 - у 201 пациента с активным РА не было обнаружено условно-патогенных инфекций, случаев туберкулеза или лимфом. Редко наблюдались клинически значимые отклонения

лабораторных показателей от нормы (повышение АЛТ, анемия, повышение креатинкиназы [КК], панцитопения, каждое отклонение отмечено у одного субъекта); у одного субъекта прекращено исследование из-за отклонения лабораторных показателей от нормы (увеличение АЛТ). Имел место один смертельный случай, который связали с предполагаемым инфарктом миокарда (Keystone *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 71(Suppl 3):152, **2012**; Genovese *et al.*, *Arthritis Rheum.* 64 (Suppl 10):2487, **2012**; Taylor *et al.*, Abstract OP0047, EULAR **2013**, the Annual Congress of the European League Against Rheumatism. 2013 Jun 12-15; Madrid, Spain).

Однако, несмотря на, казалось бы, многочисленные варианты лечения, большое число пациентов с РА не испытывают существенного снижения активности заболевания. Хотя более ранние исследования показали, что применение блокады Jak может быть эффективно в лечении заболеваний и достижении ремиссии, потенциал ингибиторов Jak первого поколения (таких как тофацитиниб и барицитиниб) не был полностью раскрыт, по крайней мере частично из-за проблем их переносимости и безопасности, которые ограничивают дозу.

В частности, ингибиторы Jak первого поколения тофацитиниб и барицитиниб характеризовались как ингибиторы Jak1/Jak3 и Jak1/Jak2, соответственно (Fridman *et al.*, *J. Immunol.*, 184:5298-5307, **2010**; Meyer *et al.*, *J. Inflamm. (Lond.)* 7:41, **2010**; и Taylor *et al.*, *Rheumatology* 52:i44-i55, **2013**). Несмотря на первоначальные обнадеживающие результаты, потенциал указанных ингибиторов Jak первого поколения не был полностью реализован из-за проблем переносимости, которые ограничивали дозу (Fleischmann *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 24:335-341, **2012**; Riese *et al.*, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 24:513-526, **2010**). Известно, что JAK-киназы играют роль в регулировании более сорока каскадов (Murray, *J. Immunol.* 178:2623-2629, **2007**). Однако, несмотря на высокую селективность двух указанных соединений в отношении JAK-киназ по сравнению с другими семействами киназ, указанные ингибиторы могут быть не оптимально селективными в отношении киназ семейства JAK. Например, сообщается, что частота развития тяжелой анемии является фактором, ограничивающим дозировку во время фазы II разработки тофацитиниба для РА (Pfizer, Investigator Brochure. In FDA Advisory Board (Bethesda MD), 2012; Riese *et al.*, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 24:513-526, **2010**). Более того, сообщается об увеличении числа

инфекций вируса герпеса, потенциально вторичном по отношению к уменьшению количества NK-клеток, в исследованиях фазы III тофацитиниба (O'Shea *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 72(Suppl 2):ii111-115, **2013**; Pfizer, Investigators Brochure. In FDA Advisory Board (Bethesda MD), 2012). Допускается, что эти эффекты могут возникнуть из-за ингибирования передачи сигналов EPO и IL-15 через Jak2 и Jak3, соответственно (Jost and Altfeld, *Annu. Rev. Immunol.* 31:163-194, **2013**; Kennedy *et al.*, *J. Exp. Med.* 191:771-780, **2000**; и Richmond *et al.*, *Trends Cell Biol.* 15:146-155, **2005**). Действительно, отказ от вмешательств для лечения анемии, связанной с РА, может ограничить шансы на полностью успешный отклик на лечение.

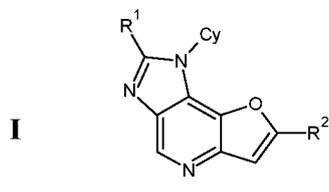
Таким образом, с медицинской точки зрения, существует потребность, не удовлетворяемая существующими в настоящее время вариантами лечения с применением ингибиторов Jak. Продолжают предприниматься попытки по выявлению селективных ингибиторов Jak1 (Zak *et al.* *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4764–4785; Menet *et al.* *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 203–235; WO2013/007768). На текущий момент известно, что в разработке находятся Jak1-селективные соединения, такие как GLP0634, АВТ-494 (WO2015/061665), и соединение, описанное в недавней патентной публикации от Incyte (WO2015/168246), но ни один селективный ингибитор Jak1 еще не одобрен.

В настоящем документе в качестве селективных ингибиторов Jak1 описаны новые производные 1*H*-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина. Указанные соединения и композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, можно применять в лечении нарушений, связанных с активностями Jak1, таких как аутоиммунное заболевание или нарушение, или воспалительное заболевание или нарушение, и раковое или неопластическое заболевание или нарушение.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны новые производные 1*H*-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридина, их фармацевтически приемлемые соли, их сольваты, гидраты и полиморфы в качестве селективных ингибиторов Jak1-киназы. В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, и применение указанных композиций в способах лечения заболеваний и состояний, связанных с Jak1.

В настоящем изобретении проблемы, изложенные выше, решены за счет обеспечения выделенного соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли; или его пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли его пролекарства; или гидрата, сольвата или полиморфа перечисленного; где:

R¹ представляет собой H, галоген или C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', N(R)C(=O)R', N(R)C(=O)(O)R', OC(=O)NRR', C(=O)R, C(=O)NRR', N(R)S(O)₂R', S(O)₂R и S(O)₂NRR';

R² представляет собой H, галоген или C₁₋₃ алкил;

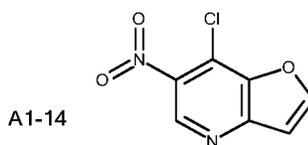
Sy представляет собой C₃₋₇ циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R³, оксо, галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', N(R)C(=O)R', N(R)C(=O)(O)R', OC(=O)NRR', C(=O)R, C(=O)NRR', N(R)S(O)₂R', S(O)₂R и S(O)₂NRR', где R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', N(R)C(=O)R', N(R)C(=O)(O)R', OC(=O)NRR', C(=O)R, C(=O)NRR', N(R)S(O)₂R', S(O)₂R и S(O)₂NRR';

R, R' каждый независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и CN.

Соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их композиции можно применять для лечения или уменьшения тяжести заболеваний, нарушений или их симптомов, модулируемых Jak1.

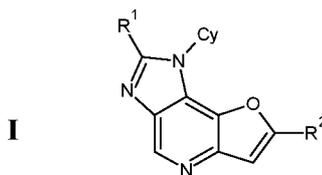
В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или симптома заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата (или их композиции). Заболевание и симптом заболевания могут быть любыми из тех, которые модулируются Jak1. Заболевание или симптом заболевания могут представлять собой, например, аутоиммунное заболевание или нарушение, такое как ревматоидный артрит, или воспалительное заболевание или нарушение, и раковое или неопластическое пролиферативное заболевание или нарушение (например, включая такие, которые описаны в настоящем документе).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы A1-14:

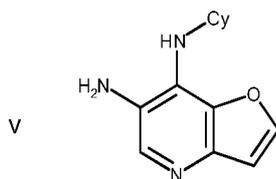


пригодному для применения для способа получения соединений формулы I.

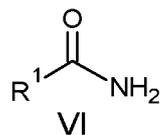
В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I:



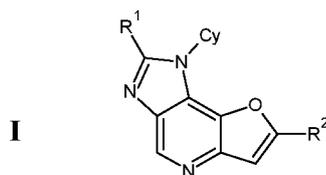
включающему приведение соединения формулы V:



в контакт с соединением формулы VI:

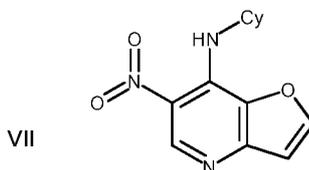


в присутствии тетрафторбората (C₁₋₆)-алкилоксония при достаточной температуре и в течение достаточного времени для получения соединения формулы I:



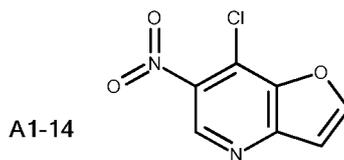
где R² представляет собой H, и R¹ и Cy имеют значения, определенные выше. Тетрафторборат (C₁₋₆)-алкилоксония может представлять собой тетрафторборат триэтилоксония.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы V, включающему восстановление соединения формулы VII:

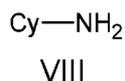


в присутствии катализатора гидрирования и газообразного водорода при достаточной температуре, достаточном давлении и в течение достаточного времени для получения соединения формулы V, где Cy имеет значения, определенные выше. Катализатор гидрирования может представлять собой палладий на угле.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы VII, включающему приведение соединения формулы A1-14:



в контакт с соединением формулы VIII:



в присутствии основания при достаточной температуре и в течение достаточного времени для получения соединения формулы VII, где Cy имеет значения, определенные выше. Основание может представлять собой N,N-диизопропилэтиламин.

Подробное описание изобретения

Определения

Термины «улучшить» и «лечить» применяются взаимозаменяемо, и оба означают снижение, подавление, ослабление, уменьшение, задержку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания или нарушения, отмеченного в настоящем документе).

Термин «заболевание» означает любое состояние или нарушение, которое повреждает или нарушает нормальную функцию клетки, ткани или органа.

Термин «маркер» означает любое изменение, связанное с заболеванием или нарушением. Например, любой белок или полинуклеотид, имеющий изменение уровня экспрессии или активности, которое связано с заболеванием или нарушением.

В настоящем документе термины «содержит», «содержащий», «состоящий» и «имеющий» и тому подобные могут иметь значения, приписанные им в патентном праве США, и могут означать «включает», «включающий» и тому подобное; «по существу состоящий из» или «по существу состоит» аналогичным образом имеют значения, приписываемые им в патентном праве США, и термины являются открытыми, допуская не только описанного, при условии, что основные или новые характеристики описываемого, не изменяются присутствием дополнительных элементов, но исключает варианты

реализации, являющиеся частью предшествующего уровня техники.

Подразумевается, что термин «соединение» в контексте настоящего описания также включает фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и соли пролекарств соединения формул, приведенных в настоящем документе. Термин также включает любые сольваты, гидраты и полиморфы любого из вышеперечисленного. Конкретное указание терминов «пролекарство», «соль пролекарства», «сольват», «гидрат» или «полиморф» в определенных аспектах настоящего изобретения, описанных в настоящей заявке, не должно интерпретироваться как намеренный пропуск указанных форм в других аспектах настоящего изобретения, где термин «соединение» применяется без перечисления указанных других форм.

Соль соединения согласно настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как амино-функциональная группа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как карбоксильная функциональная группа. В соответствии с другим предпочтительным вариантом реализации соединение представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

В контексте настоящего описания и если не указано иное, термин «пролекарство» означает производное соединения, которое может гидролизироваться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением соединения согласно настоящему изобретению. Пролекарства могут становиться активными только при такой реакции в биологических условиях, или они могут проявлять активность в виде своих непрореагировавших форм. Примеры пролекарств, рассматриваемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, аналоги или производные соединений любой из формул, раскрытых в настоящем документе, которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как амиды, сложные эфиры, карбаматы, карбонаты и аналоги фосфатов. Пролекарства, как правило, могут быть получены с применением хорошо известных способов, таких как способы, описанные в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed); см. также Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, «Biotransformation of Drugs».

В контексте настоящего описания и если не указано иное, термин «биогидролизуемый фрагмент» означает функциональную группу (например, амид,

сложный эфир, карбамат, карбонат или аналог фосфатов), которая либо: 1) не разрушает биологическую активность соединения и придает *in vivo* указанному соединению полезные свойства, такие как усвояемость, продолжительность действия или начало действия; или 2) сама по себе биологически неактивна, но превращается *in vivo* в биологически активное соединение.

Соль пролекарства представляет собой соединение, образуемое кислотой и основной группой пролекарства, такой как амино-функциональная группа, или основанием и кислотной группой пролекарства, такой как карбоксильная функциональная группа. В одном из вариантов реализации, соль пролекарства представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

Особенно предпочтительными пролекарствами и солями пролекарств являются такие, которые увеличивают биодоступность соединений согласно настоящему изобретению, когда такие соединения вводят млекопитающему (например, с обеспечением более легкого всасывания перорально вводимого соединения в кровь) или которые улучшают доставку исходного соединения в биологический компартмент (например, мозг или центральную нервную систему) по сравнению с исходными соединениями. Предпочтительные варианты пролекарств включают производные, в которых к структуре формул, отмеченных в настоящем документе, присоединена группа, которая увеличивает растворимость в воде или активный транспорт через кишечную мембрану. См., например, Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего описания относится к компоненту, который в рамках обоснованной медицинской точки зрения приемлем для применения в контакте с тканями людей и других млекопитающих без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного, и для которого наблюдается соразмерное с разумным соотношение выгоды/риска.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить, прямо или косвенно, соединение или пролекарство соединения согласно настоящему изобретению.

Кислоты, обычно применяемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводород, соляная, бромоводородная, иодоводородная, серная и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфокислота, салициловая, винная, би-винная, аскорбиновая, малеиновая, бензолсульфокислота, фумаровая, глюконовая, глюкуроновая, муравьиная, глутаминовая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, молочная, щавелевая, пара-бромфенилсульфоновая, углекислота, янтарная, лимонная, бензойная и уксусная кислоты, а также родственные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксиленсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафтаден-1-сульфонат, нафтаден-2-сульфонат, манделат и тому подобные соли. Предпочтительные фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли включают соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромоводородная кислота, и особенно соли, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

Подходящие основания для образования фармацевтически приемлемых солей с кислотными функциональными группами пролекарств согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов, таких как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак и органические амины, такие как незамещенные или гидроксизамещенные моно-, ди- или триалкиламины; дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил-N-этиламин; диэтиламин;

триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-гидрокси-низшие алкиламины), такие как моно-, бис- или трис-(2-гидроксиэтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин или трис-(гидроксиметил)метиламин, N, N,-ди-низший алкил-N-(гидрокси-низший алкил)амины, такие как N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин, или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и тому подобное.

В контексте настоящего описания термин «гидрат» означает соединение, которое дополнительно включает в себя стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

В контексте настоящего описания термин «сольват» означает соединение, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, такого как вода, ацетон, этанол, метанол, дихлорметан, 2-пропанол или тому подобное, связанного нековалентными межмолекулярными силами.

В контексте настоящего описания термин «полиморф» означает твердые кристаллические формы соединения или его комплекса, которые могут быть охарактеризованы физическими средствами, такими как, например, рентгеновская порошковая дифрактограмма или инфракрасная спектроскопия. Различные полиморфы одного и того же соединения могут проявлять разные физические, химические и/или спектроскопические свойства. Различные физические свойства включают, но не ограничиваются ими, устойчивость (например, к нагреванию, свету или влажности), сжимаемость и плотность (что важно при составлении рецептуры и производстве продукта), гигроскопичность, растворимость и скорости растворения (которые могут влиять на биодоступность). Различия в устойчивости могут быть результатом изменений реакционной способности (например, дифференциального окисления, таким образом, что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа) или механических характеристик (например, таблетки разрушаются при хранении, так как кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более устойчивый полиморф), или влияния обоих факторов (например, таблетки одного полиморфа более склонны к распаду при высокой влажности). Различные физические свойства полиморфов могут влиять на их обработку. Например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, или могут возникнуть затруднения при его фильтрации или промывании от примесей по

сравнению с другим полиморфом, например, из-за формы или распределения частиц по размерам.

Термин «по существу не содержит других стереоизомеров» в контексте настоящего описания означает, что присутствует менее 25% других стереоизомеров, предпочтительно менее 10% других стереоизомеров, более предпочтительно менее 5% других стереоизомеров и наиболее предпочтительно менее 2% других стереоизомеров, или менее чем «X»% других стереоизомеров (где X представляет собой число от 0 до 100 включительно). Способы получения или синтеза диастереомеров хорошо известны в данной области техники и могут применяться, насколько это практически осуществимо, к конечным соединениям или к исходному материалу или промежуточным соединениям. В других вариантах реализации соединение представляет собой выделенное соединение. Термин «по меньшей мере, X% энантимерно обогащенный» в контексте настоящего описания означает, что по меньшей мере X% соединения представляет собой одну энантимерную форму, где X представляет собой число от 0 до 100 включительно.

Термин «устойчивые соединения» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые обладают устойчивостью, достаточной для производства и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного времени, чтобы быть пригодными для применения для целей, подробно изложенных в настоящем документе (например, составление рецептуры лекарственных средств, промежуточные соединения для применения в производстве терапевтических соединений, выделяемые или способные хорошо храниться промежуточные соединения, лечение заболевания или состояния, чувствительного к терапевтическим агентам).

«Стереоизомер» относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам.

В контексте настоящего описания термин «галоген» или «галоген» относится к любому из радикалов фтора, хлора, брома или иода.

Термины «алк» или «алкил» относятся к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода. Выражение «низший алкил» относится к алкильным группам с 1-4 атомами углерода (включительно).

Термин «арилалкил» относится к фрагменту, в котором алкильный атом водорода замещен арильной группой.

Термин «алкенил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 4, атомов углерода, имеющих по меньшей мере одну двойную связь. В случае, если алкенильная группа связана с атомом азота, предпочтительно, чтобы такая группа не была связана непосредственно через углерод, несущий двойную связь.

Термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу. Термин «алкилендиоксо» относится к двухвалентным радикалам структуры -O-R-O-, в которой R представляет собой алкилен.

Термин «алкинил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью из 2-10, предпочтительно из 2-4 атомов углерода, имеющих по меньшей мере одну тройную связь. В случае, если алкинильная группа связана с атомом азота, предпочтительно, чтобы такая группа не была связана непосредственно через углерод, несущий тройную связь.

Термин «алкилен» относится к двухвалентному мостику с прямой цепью из 1-5 атомов углерода, соединенных одинарными связями (например, $-(\text{CH}_2)_x-$, где x равен 1-5), который может быть замещен 1-3 низшими алкильными группами.

Термин «алкенилен» относится к мостику с прямой цепью из 2-5 атомов углерода, имеющих одну или две двойные связи, который соединен одинарными связями и может быть замещен 1-3 низшими алкильными группами. Типичные алкениленовые группы представляют собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}-$ и $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}=\text{CH}-$.

Термин «алкинилен» относится к мостику с прямой цепью из 2-5 атомов углерода, который имеет внутри тройную связь, соединен одинарными связями и может быть замещен 1-3 низшими алкильными группами. Типичные алкиниленовые группы представляют собой $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ и $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$.

Термины «циклоалкил» и «циклоалкенил» в контексте настоящего описания включают насыщенные и частично ненасыщенные циклические, соответственно, углеводородные группы, имеющие от 3 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода.

Термины «Ар» или «арил» относятся к ароматическим циклическим группам (например, 6-членным моноциклическим, 10-членным бициклическим или 14-членным

трициклическим кольцевым системам), которые содержат от 6 до 14 атомов углерода. Типичные арильные группы включают фенил, нафтил, бифенил и антрацен.

«Гетероарил» относится к моноциклической группе или группе с сочлененными кольцами (то есть кольцами, которые имеют общую пару атомов) из 5-12 кольцевых атомов, содержащую один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, остальные атомы кольца представляют собой C и, кроме того, имеют полностью сопряженную пи-электронную систему, где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры, без ограничения, гетероарильных групп представляют собой пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, хинолин, хиназолин, изохинолин, пурин и карбазол.

Термины «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероцикло» относятся к полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам, например, 3-7-членным моноциклическим, 7-12-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим кольцевым системам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном кольце, где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена у любого гетероатома или атома углерода кольца или кольцевой системы.

Термин «гетероциклил» относится к полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам, например, 3-7-членным моноциклическим, 7-12-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим кольцевым системам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом в по меньшей мере одном кольце, где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена у любого гетероатома или атома углерода кольца или кольцевой системы.

Термин «заместители» относится к группе, «замещенной» любой функциональной группой, отмеченной в настоящем документе, например, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероциклической или гетероарильной группой у любого атома указанной группы. Подходящие заместители включают, без ограничения, галоген, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, C₁-C₂ перфторалкил, C₁-C₂ перфторалкокси, 1,2-метилендиокси, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, оксо, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, где n независимо равно 0-6 включительно. Каждый R¹⁵ независимо представляет собой H, C₁-C₄ алкил или C₃-C₆ циклоалкил. Каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, алкенил, алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкил, замещенный C₃-C₆ циклоалкилом, арилом, гетероциклилом или гетероарилом. Каждый R¹⁷ независимо представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкил, замещенный C₃-C₆ циклоалкилом, арилом, гетероциклилом или гетероарилом. Каждый C₃-C₆ циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и C₁-C₄ алкил в каждом из R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ может быть необязательно замещен галогеном, CN, C₁-C₄ алкилом, OH, C₁-C₄ алкокси, NH₂, C₁-C₄ алкиламино, C₁-C₄ диалкиламино, C₁-C₂ перфторалкилом, C₁-C₂ перфторалкокси или 1,2-метилендиокси.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, который образует карбонил при присоединении к углероду, N-оксид при присоединении к азоту и сульфоксид или сульфон при присоединении к сере.

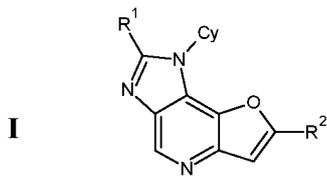
Термин «ацил» относится к алкилкарбонильному, циклоалкилкарбонильному, арилкарбонильному, гетероциклилкарбонильному или гетероарилкарбонильному заместителю, любой из которых может быть дополнительно замещен заместителями.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в настоящем документе включает определения указанной переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение варианта реализации для переменной в настоящем документе включает указанный вариант реализации в качестве любого отдельного варианта реализации или в сочетании с любыми другими вариантами реализации или его частями.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей, а также цис- и транс-геометрических изомеров. Все такие изомерные формы указанных соединений прямо включены в настоящее изобретение. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть представлены в нескольких таутомерных формах, в таких случаях изобретение определено включает все таутомерные формы соединений, отмеченных в настоящем документе. Все такие изомерные формы таких соединений определено включены в настоящее изобретение. Все кристаллические формы соединений, отмеченных в настоящем документе, определено включены в настоящее изобретение.

Соединения согласно изобретению

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли; или его пролекарству, или фармацевтически приемлемой соли его пролекарства; или гидрату, сольвату, или полиморфу перечисленного; где:

R^1 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR' , $N(R)C(=O)R'$, $N(R)C(=O)(O)R'$, $OC(=O)NRR'$, $C(=O)R$, $C(=O)NRR'$, $N(R)S(O)_2R'$, $S(O)_2R$ и $S(O)_2NRR'$;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

Cy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, 3-7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^3 , оксо, галогена, OH, CN, OR, NHR,

NRR' , $\text{N(R)C(=O)R}'$, $\text{N(R)C(=O)(O)R}'$, $\text{OC(=O)NRR}'$, C(=O)R , $\text{C(=O)NRR}'$, $\text{N(R)S(O)}_2\text{R}'$, $\text{S(O)}_2\text{R}$ и $\text{S(O)}_2\text{NRR}'$, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH , CN , OR , NHR , NRR' , $\text{N(R)C(=O)R}'$, $\text{N(R)C(=O)(O)R}'$, $\text{OC(=O)NRR}'$, C(=O)R , $\text{C(=O)NRR}'$, $\text{N(R)S(O)}_2\text{R}'$, $\text{S(O)}_2\text{R}$ и $\text{S(O)}_2\text{NRR}'$;

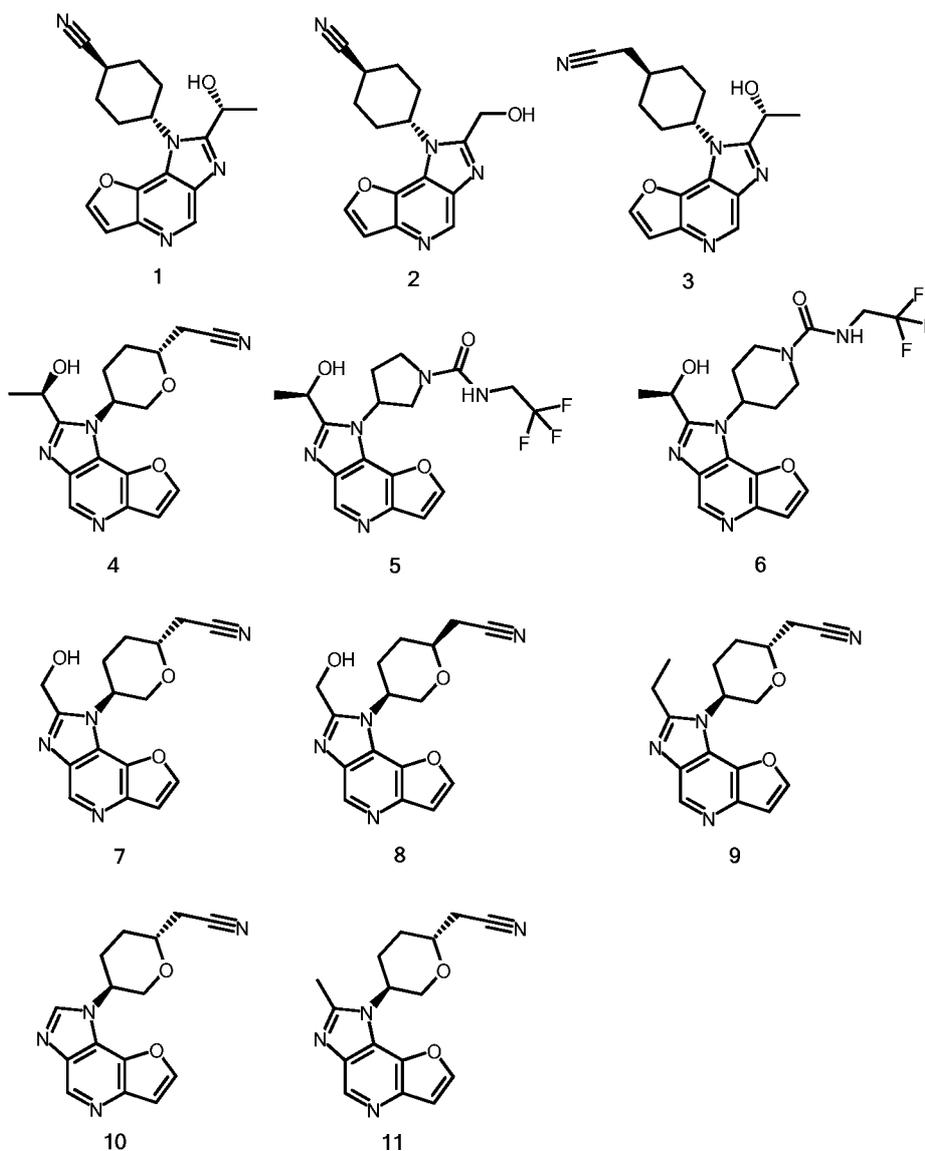
R , R' каждый независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и CN .

В другом аспекте C_u может представлять собой C_{5-7} циклоалкил или 5-7-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^3 , оксо, галогена, OH , CN , OR , NHR , NRR' , $\text{N(R)C(=O)R}'$, $\text{N(R)C(=O)(O)R}'$, $\text{OC(=O)NRR}'$, C(=O)R , $\text{C(=O)NRR}'$, $\text{N(R)S(O)}_2\text{R}'$, $\text{S(O)}_2\text{R}$ и $\text{S(O)}_2\text{NRR}'$, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH , CN , OR , NHR , NRR' , $\text{N(R)C(=O)R}'$, $\text{N(R)C(=O)(O)R}'$, $\text{OC(=O)NRR}'$, C(=O)R , $\text{C(=O)NRR}'$, $\text{N(R)S(O)}_2\text{R}'$, $\text{S(O)}_2\text{R}$ и $\text{S(O)}_2\text{NRR}'$.

В другом аспекте R^2 может представлять собой H .

Типичные соединения согласно настоящему изобретению представлены в таблице 1. В указанных примерах стереохимия у хиральных атомов углерода независимо представляет собой RS , R или S , если не указано иное. Для соединений **4** и **7-11** в соответствии со стереохимией возможен только один из *транс*- или *цис*-изомеров, и структуры их соответствующих изомеров не показаны. Структуры, изображенные в настоящем документе, включая структуры таблицы 1, могут содержать определенные группы $-\text{NH}-$, $-\text{NH}_2$ (амино) и $-\text{OH}$ (гидроксил), где соответствующий атом(ы) водорода не отображается явным образом; однако они должны читаться как $-\text{NH}-$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$ в зависимости от ситуации. В определенных структурах изображена связь в виде вытянутого отрезка, это означает метильную группу.

Таблица 1



Типичные соединения согласно настоящему изобретению перечислены ниже:

транс-4-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]-1H-фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]циклогексанкарбонитрил (**1**);

транс-4-[2-(гидроксиметил)фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]циклогексанкарбонитрил (**2**);

2-[*транс*-4-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]циклогексил] ацетонитрил (**3**);

2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**4**);

3-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]-1*H*-фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (**5**);

(*R*)-4-[2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксамид (**6**);

2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-(гидроксиметил)фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**7**);

2-[(2*S*,5*S*)-5-[2-(гидроксиметил)фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**8**),

2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-этилфуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**9**),

2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**10**),

2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-метилфуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрил (**11**).

Синтез соединений формул, приведенных в настоящем документе, может быть легко осуществлен химиками-синтетиками обычной квалификации. Соответствующие способы и промежуточные продукты раскрыты, например, в настоящем документе. Содержание каждого из патентов, патентных заявок и публикаций, опубликованных в обычных журналах или доступных только через Интернет, указанных в настоящем документе, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Другие подходы к синтезу соединений формул, приведенных в настоящем документе, могут быть легко адаптированы из ссылок, цитируемых в настоящем документе. Вариации этих способов и их оптимизация находятся в компетенции обычного исполнителя.

Конкретные способы и соединения, представленные выше, как предполагается, не должны иметь ограничений. Химические структуры на схемах, приведенных в настоящем документе, представляют переменные, которые таким образом определяются соразмерно с определениями химических групп (фрагментов, атомов и т.д.) соответствующего положения в формулах соединений, приведенных в настоящем документе, независимо от того, идентифицированы ли они с тем же именем переменной (например, R¹, R², R, R', X и т.д.) или нет. Пригодность химической группы в структуре соединения для применения в синтезе другой структуры соединения известна любому обычному специалисту в данной области техники. Дополнительные способы синтеза соединений формул, приведенных в настоящем документе, и их синтетических предшественников, в том числе в способах, не указанных явно в схемах, приведенных в настоящем документе, доступны химикам, имеющим обычные навыки в данной области техники. В данной области техники известны способы оптимизации условий реакции при необходимости сведения к минимуму конкурирующих побочных продуктов. Способы, описанные в настоящем документе, могут также дополнительно включать стадии либо до, либо после стадий, особенно отмеченных в настоящем документе, с целью добавления или удаления подходящих защитных групп для того, чтобы в конечном итоге сделать возможным синтез соединений, приведенных в настоящем документе. Помимо этого, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или для получения желаемых соединений. Превращения синтетической химии и методологии защитных групп (защита и снятие защиты), применяемые при синтезе подходящих соединений, известны в данной области техники и включают, например, те, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующих изданиях.

Способы, описанные в общих чертах в настоящем документе, предполагают превращение соединений одной формулы в соединения другой формулы. Указанный способ превращения относится к одному или более химическим превращениям, которые могут быть выполнены *in situ* или с выделением промежуточных соединений. Превращения

могут включать взаимодействие исходных соединений или промежуточных соединений с дополнительными реагентами с применением методик и протоколов, известных в данной области техники, включая те, которые приведены в ссылках, цитируемых в настоящем документе. Промежуточные соединения могут применяться с очисткой или без нее (например, фильтрацией, дистилляцией, сублимацией, кристаллизацией, растиранием, твердофазной экстракцией и хроматографией).

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой только такие, которые приводят к образованию устойчивых соединений.

В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие эффективное количество соединения любой из приведенных в настоящем документе формул или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, полиморфа или, если это применимо, пролекарства указанного соединения; и приемлемый носитель. Предпочтительно, композиция согласно настоящему изобретению составлена для фармацевтического применения («фармацевтическая композиция»), где носителем является фармацевтически приемлемый носитель. Носитель(и) должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами лекарственного средства и, в случае фармацевтически приемлемого носителя, не должен быть вредным для его реципиента в количествах, обычно применяемых в лекарственных средствах.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и носители, которые могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и жир шерсти (ланолин, wool fat).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают такие, которые подходят для перорального, ректального, назального, местного (в том числе буккального и подъязычного), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутрикожного) введения. В некоторых вариантах реализации соединения приведенных в настоящем документе формул вводят трансдермально (например, с применением трансдермального пластыря). Другие составы могут быть для удобства представлены в стандартной лекарственной форме, например, в таблетках и капсулах с замедленным высвобождением, и в липосомах, и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985).

Такие препаративные способы включают этап объединения с молекулой для введения ингредиентов, таких как носитель, который состоит из одного или нескольких дополнительных ингредиентов. Как правило, композиции готовят равномерным и тщательным соединением активных ингредиентов с жидкими носителями, липосомами или тонкоизмельченными твердыми носителями или тем и другим, и затем, если необходимо, формованием продукта.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения вводят перорально. Композиции согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле, или упакованной в липосомы и в виде болюса и т. д. В качестве формы содержания для таких суспензий, которые могут выгодно увеличивать скорость абсорбции соединения, могут быть пригодны мягкие желатиновые капсулы.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формовкой, возможно, с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены прессованием в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующим

веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или представлять собой таблетки с насечкой, и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Способы составления таких композиций с медленным или контролируемым высвобождением из фармацевтически активных ингредиентов, таких, как приведенные в настоящем документе, и из других соединений, известных в данной области техники, известны в данной области техники и описаны в нескольких опубликованных патентах США, некоторые из которых включают, но не ограничиваются ими, патенты США № 4369172 и 4842866, и ссылки, цитируемые в указанных патентах. Для доставки соединений в кишечник могут применяться оболочки (см., например, патенты США № 6638534, 5217720 и 6569457, 6461631, 6528080, 6800663, и ссылки, цитируемые в указанных патентах). Пригодный для применения состав для соединений согласно настоящему изобретению представляет собой форму энтеросолюбильных гранул, в которой энтеросолюбильный слой содержит ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы.

В случае таблеток для перорального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Пригодные для применения разбавители для перорального введения в форме капсул включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При пероральном введении водных суспензий активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если желательно, могут быть добавлены определенные подсластители и/или ароматизаторы, и/или окрашивающие агенты.

Композиции, подходящие для местного применения, включают таблетки для рассасывания, содержащие ингредиенты на ароматизированной основе, обычно сахарозу и камедь или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и камедь.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в контейнерах с единичными или многократными дозами, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде высушенных сублимацией (лиофилизированных) формах, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Такие инъекционные растворы могут представлять собой, например, стерильную инъецируемую водную или масляную суспензию. Указанная суспензия может быть приготовлена в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Подходящие для применения носители и растворители включают среди прочих маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяются стерильные жирные масла. Для этой цели можно применять любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных препаратов можно применять как жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе спирта с длинной цепью.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозитория для ректального введения. Указанные композиции могут

быть получены смешиванием соединения согласно настоящему изобретению с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре прямой кишки, и, следовательно, которое будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтического состава, и могут быть приготовлены в виде растворов в солевом растворе, с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, активаторов абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других известных солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

Местное введение фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению особенно пригодно для применения, когда желаемое лечение включает области или органы, легко доступные для местного применения. Для местного нанесения на кожу фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного применения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксипропиленовые соединения, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция может быть приготовлена с подходящим лосьоном или кремом, содержащим активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут также применяться местно в нижнем отделе кишечного тракта посредством в форме ректального суппозитория или подходящего препарата для клизмы. Местные трансдермальные пластыри и ионофоретическое введение также включены в настоящее изобретение.

Особенно предпочтительными производными и пролекарствами являются такие, которые увеличивают биодоступность соединений согласно настоящему изобретению, когда такие соединения вводят млекопитающему (например, путем обеспечения более легкого всасывания в кровь перорально вводимого соединения) или которые ускоряют доставку исходного соединения к биологическому компартменту (например, мозгу или центральной нервной системе) по сравнению с исходными формами. Предпочтительные пролекарства включают производные, в которых к структуре формул, отмеченных в настоящем документе, присоединяется группа, которая увеличивает растворимость в воде или активный транспорт через кишечную мембрану. См., например, Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

Применение рассматриваемых терапевтических средств может быть локальным, позволяющих вводить их в интересующем месте. Для того, что обеспечить доставку рассматриваемых композиций в интересующее место могут применяться различные способы, такие как инъекция, применение катетеров, троакаров, «пулек» (projectiles), плюроник-геля, стентов, полимеров с пролонгированным высвобождением лекарственного средства или другого устройства, которое обеспечивает попадание внутрь.

В соответствии с другим вариантом реализации, в настоящем изобретении предложен способ импрегнирования имплантируемого устройства для высвобождения лекарственного средства, включающий стадию контакта указанного устройства для высвобождения лекарственного средства с соединением или композицией согласно настоящему изобретению. Имплантируемые устройства для высвобождения лекарственного средства включают, но не ограничиваются ими, биоразлагаемые полимерные капсулы или пули, неразлагаемые, диффундирующие полимерные капсулы и биоразлагаемые полимерные пластины.

В соответствии с другим вариантом реализации, в настоящем изобретении предложено имплантируемое медицинское устройство, покрытое соединением или композицией, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, такое, что указанное соединение является терапевтически активным.

В другом варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит второй терапевтический агент. Второй терапевтический агент включает любое соединение или терапевтический агент, о котором известно, что он обладает или демонстрирует полезные свойства при введении отдельно или с соединением любой из приведенных в настоящем документе формул. Лекарственные средства, которые могут быть пригодны для комбинирования с указанными соединениями, включают ингибиторы других киназ и/или другие терапевтические агенты для лечения заболеваний и нарушений, описанных выше.

Такие агенты подробно описаны в данной области техники. Второй терапевтический агент предпочтительно представляет собой агент, пригодный для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, выбранного из группы: раковое и неопластическое заболевание или нарушение, или аутоиммунное и воспалительное заболевание или нарушение.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены отдельные лекарственные формы соединения согласно настоящему изобретению и второго терапевтического агента, которые связаны друг с другом. Термин «связанные друг с другом» в контексте настоящего описания означает, что отдельные лекарственные формы упакованы вместе или иным образом совмещены, так что совершенно очевидно, что отдельные лекарственные формы предназначены для продажи и введения вместе (в течение менее чем 24 часов друг от друга, последовательно или одновременно).

В фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению соединение согласно настоящему изобретению присутствует в эффективном количестве. В контексте настоящего описания термин «эффективное количество» относится к количеству, которое при введении в надлежащем режиме дозирования является достаточным для уменьшения или ослабления тяжести, продолжительности или прогрессирования нарушения, подлежащего лечению, предотвращает прогрессирование нарушения, подлежащего

лечению, вызывает регресс нарушения, подлежащего лечению, или усиливает или улучшает профилактический или терапевтический эффект(ы) другой терапии.

Взаимосвязь дозировок для животных и людей (в расчете на миллиграммы на квадратный метр поверхности тела) описана в Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother Rep* 50: 219. Площадь поверхности тела может быть приблизительно определена из роста и массы тела пациента. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может составлять от примерно 0,001 до примерно 500 мг/кг, более предпочтительно от 0,01 до примерно 50 мг/кг, более предпочтительно от 0,1 до примерно 2,5 мг/кг. Эффективные дозы также будут варьироваться, как известно специалистам в данной области техники, в зависимости от подвергаемых лечению заболеваний, серьезности заболевания, пути введения, пола, возраста и общего состояния здоровья пациента, применения вспомогательного вещества, возможности совместного применения с другими терапевтическими способами лечения, такими как применение других агентов, и решения лечащего врача.

Для фармацевтических композиций, которые содержат второй терапевтический агент, эффективное количество второго терапевтического агента составляет от примерно 20% до 100% от дозы, обычно применяемой в режиме монотерапии, при которой применяется только указанный агент. Предпочтительно эффективное количество составляет от около 70% до 100% от нормальной монотерапевтической дозы. Нормальные монотерапевтические дозы указанных вторых терапевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), где каждая из ссылок полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Ожидается, что некоторые из вторых терапевтических агентов, упомянутых выше, будут действовать синергетически с соединениями согласно настоящему изобретению. Если указанное действие будет наблюдаться, это позволит снизить эффективную дозировку второго терапевтического агента и/или соединения согласно настоящему изобретению по сравнению с той, которая требуется при монотерапии. Снижение дозировки имеет

преимущество, заключающееся в сведении к минимуму токсических побочных эффектов любого второго терапевтического агента соединения согласно настоящему изобретению, улучшает эффективность за счет синергетического действия, упрощает введение или применение и/или снижает общие затраты на приготовление соединения или составление рецептуры.

Способы лечения

В соответствии с другим вариантом реализации, в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от или восприимчивого к заболеванию или нарушению или его симптому (например, таким, как описанные в настоящем документе), включающий стадию введения указанному субъекту эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению. Такие заболевания хорошо известны в данной области техники, а также раскрыты в настоящем документе.

В одном аспекте способ лечения включает лечение нарушения, которое опосредуется протеинкиназой Jak1.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения любой из приведенных в настоящем документе формул.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту композиции, содержащей соединение любой из приведенных в настоящем документе формул.

В некоторых вариантах реализации заболевание опосредуется киназой Jak1. Например, указанное состояние может представлять собой воспалительное заболевание/нарушение, аутоиммунное заболевание/нарушение, такое как, но не ограничиваясь указанными, ревматоидный артрит (РА), ювенильный идиопатический артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, аллергическая астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхит, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, болезнь Крона, васкулит, кардиомиопатия, анкилозирующий спондилит (АС), гломерулонефрит,

инсулинозависимый диабет, псориаз, псориатический артрит, псориаз, бляшечный псориаз, язвенный колит, системная красная волчанка (СКВ), диабетическая нефропатия, периферическая невропатия, увеит, фиброзирующий альвеолит, диабет I типа, ювенильный диабет, болезнь Каслмана, нейтропения, эндометриоз, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунность сперматозоидов и яйцек, склеродермия, аксональные и нейронные невропатии, аллергический ринит, синусит, гемолитическая анемия, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, IgA нефропатия, амилоидоз, болезнь Бехчета, саркоидоз, везикулобуллезный дерматоз, миозит, синдром сухого глаза, первичный билиарный цирроз, ревматическая полимиалгия, синдром Рейтера, аутоиммунный иммунодефицит, болезнь Шагаса, синдром Кавасаки, целиакия, миастения, синдром Шегрена, очаговая алопеция, витилиго, атопический дерматит, синдром ROEMS, волчанка, воспалительное заболевание кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, синдром хронической усталости, отторжение трансплантата органа (например, отторжение аллотрансплантата и заболевание «трансплантат против хозяина»), вирусные заболевания, такие как вирус Эпштейна-Барр, гепатит С, ВИЧ, ТЛВЧ-1 (HTLV 1 - human T-lymphotropic virus 1 - Т-лимфотропный вирус человека первого типа), вирус ветряной оспы и вирус папилломы человека, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, альгодистрофия, синдром Титце, реберная атрофия, болезнь Мселени, болезнь Хандигоду, фибромиалгия, склеродермия, врожденные пороки развития хряща и легочная артериальная гипертензия.

Дополнительно JAK-ассоциированные заболевания включают воспаление и воспалительные заболевания или нарушения. Примеры включают саркоидоз, воспалительные заболевания глаз (например, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит, блефарит или родственные заболевания), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, верхних дыхательных путей, включая нос и пазухи, такие как ринит или синусит или нижних дыхательных путей, включая бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких и тому подобное), воспалительную миопатию, такую как миокардит, и другие воспалительные заболевания.

В другом варианте реализации заболевание представляет собой раковое заболевание, пролиферативное или другое неопластическое заболевание, такое как, но не ограничиваясь указанным, рак молочной железы, болезнь Каслмана, рак толстой кишки и колоректальный рак, рак желудка, желудочно-кишечный рак, опухоль желудочно-кишечного тракта, глиобластома, рак головы и шеи, саркома Капоши, рак печени, рак легких, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак прямой кишки, рак тонкой кишки, рак щитовидной железы, лейомиосаркома матки, лимфомы и лейкемии, такие как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, кожная В-клеточная лимфома, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные нарушения (MPD), такие как полицитемия вера (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET), миелофиброз с миелоидной метаплазией (MMM), первичный миелофиброз (PMF), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический миеломоноидный лейкоз (CMML), гиперэозинофильный синдром (HES), системная болезнь тучных клеток (SMCD). В некоторых вариантах реализации миелопролиферативное нарушение представляет собой пост-эссенциальный тромбоцитемический миелофиброз (Post-ET MF) или пост-полицитемию против миелофиброза (Post-PV MF),

Дополнительно JAK-ассоциированные заболевания включают реперфузионные повреждения ишемии или заболевание или состояние, связанное с воспалительным ишемическим событием, таким как инсульт или остановка сердца, состояние, вызванное эндотоксином (например, осложнения после шунтирования при хронических состояниях эндотоксина, способствующих хронической сердечной недостаточности), анорексию, склеродермит, фиброз, состояния, связанные с гипоксией или астроглиозом, такие как диабетическая ретинопатия, раковое заболевание или нейродегенерацию, и другие воспалительные заболевания, такие как синдром системного воспалительного отклика и септический шок.

Другие ассоциированные с JAK заболевания включают подагру и увеличение размера предстательной железы вследствие, например, доброкачественной гипертрофии простаты или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также заболевания, связанные с резорбцией кости, такие как остеопороз или остеоартрит, и заболевания,

связанные с резорбцией кости, ассоциированные с: гормональным дисбалансом и/или гормональной терапией, аутоиммунным заболеванием (например, костный саркоидоз).

Другие примеры JAK-ассоциированных заболеваний или состояний включают уменьшение интенсивности дерматологических побочных эффектов других лекарственных средств введением соединения согласно настоящему изобретению. Например, многочисленные фармацевтические агенты приводят к нежелательной аллергической реакции, которая может проявляться как угревая сыпь или связанный с указанной аллергической реакцией дерматит. Примеры фармацевтических агентов, которые имеют такие нежелательные побочные эффекты, включают противораковые лекарственные средства, такие как gefitinib, cetuximab, erlotinib и тому подобное. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены системно или местно (например, локализованно в непосредственной близости от дерматита) в комбинации с фармацевтическим агентом, имеющим нежелательный дерматологический побочный эффект. Соответственно, композиции согласно настоящему изобретению включают составы для местного применения, содержащие соединение согласно изобретению и дополнительный фармацевтический агент, который может вызывать дерматит, кожные заболевания или связанные побочные эффекты.

В одном из вариантов реализации, способ согласно настоящему изобретению применяется для лечения субъекта, страдающего от или подверженного заболеванию или состоянию. Такие заболевания, нарушения или их симптомы включают, например, заболевания, модулируемые протеинкиназой Jak1. Заболевание или симптом заболевания могут представлять собой, например, ревматоидный артрит, раковое заболевание или пролиферативное заболевание или нарушение. Способы, описанные в настоящем документе, включают такие, в которых субъект идентифицирован как нуждающийся в конкретном заявленном лечении. Идентификация субъекта, нуждающегося в таком лечении, может быть оценена субъектом или медицинским работником и может быть субъективной (например, мнение) или объективной (например, измеряемой с помощью теста или диагностического метода).

Однако, в другом варианте реализации, соединения приведенных в настоящем документе формул (и их композиции) могут применяться для лечения страдающих

заболеванием или нарушением субъектов, у которых была выявлена или у которых развилась резистентность к другим терапевтическим агентам. В одном из аспектов способы, описанные в настоящем документе, включают такие, в которых субъект устойчив к лечению метотрексатом или к анти-ФНО α -терапии (ФНО – фактор некроза опухоли).

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ модуляции активности протеинкиназы Jak1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с одним или несколькими соединениями любой из приведенных в настоящем документе формул.

В другом варианте реализации вышеуказанный способ лечения включает дополнительную стадию совместного введения указанному пациенту одного или более вторых терапевтических агентов. Второй терапевтический агент может быть выбран из любого терапевтического агента, о котором известно, что он пригоден для применения для показаний согласно настоящему описанию. Одно или более дополнительных терапевтических средств могут включать химиотерапевтические средства, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы киназ PI3Kdelta, mTOR, BCR-ABL, FLT-3, RAF и FAK, и тому подобное. Дополнительные терапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, агенты для лечения заболеваний, нарушений или их симптомов, включая, например, (1) агенты, которые модулируют иммунную систему человека, или представляют собой противовоспалительные агенты, выбранные из группы, состоящей из, но не ограничиваясь указанным, аспирина, ацетаминофена, аминосалицилата, антитимоимитного глобулина, ципрофлоксацина, кортикостероида, циклоспорина, дезоксипергуалина, даклизумы, метронидазола, пробиотика, такролимуса, ибупрофена, напроксена, пироксикама, преднизолона, дексаметазона, противовоспалительного стероида, метотрексата, хлорохина, азатиоприна, гидроксихлорохина, микофенолата, муромонаба-CD3, пеницилламина, сульфасалазина, лефлуномида, такролимуса, тоцилизумаба, анакинры, абатацепта, цертолизумаба, пегола, голимумаба, рапамицина, ведолизумаба, натализумаба, устекинумаба, ритуксимаба, эфализумаба, белимумаба, этанерцепта, инфликсимаба, адалимумана, иммуномодулятора (например, активатора) для CD4+CD25+ регуляторных Т-клеток, НПВП-средств, анальгетиков, других небиологических модифицирующих

заболевание противоревматических препаратов (БМАРП) и/или в сочетании с анти-ФНО-альфа-биологическими агентами, такими как TNA-антагонисты, такие как химерные, гуманизированные или человеческие антитела к ФНО, адалимумабом, инфликсимабом, голимумабом, CDP571 и растворимыми TNA рецепторами p55 или 175, их производными, этанерцептом или ленерцептом (2) противораковые и антинеопластические агенты, антипролиферативные агенты, антинеопластические агенты, противоопухолевые агенты, антинеопластические агенты антиметаболитного типа/ингибиторы тимидилатсинтазы, антинеопластические агенты алкилирующего типа, антинеопластические агенты антибиотического типа или любой другой агент, обычно вводимый в качестве основного или адьювантного агента в протоколах лечения раковых заболеваний (например, против тошноты, против анемии и т. д.), включая, например, сульфат винбластина, винкристин, виндезин, винестрамид, винорелбин, винтриптол, винзолидин, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, ацетат мегестрола, анастрозол, летразол, боразол, экземестан, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ацетат ципротерона, ацетат гозерелина, люпролид, финастерид, герцептин, метотрексат, 5-фторурацил, цитозинарабинозид, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин, митрамицин, цисплатин, карбоплатин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, тиотефан, винкристин, таксол, таксотер, этопозид, тенипозид, амсакрин, иринотекан, топотекан, эпотилон, Иресса, Авастин, OSI-774, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы EGFR, ингибиторы MEK, ингибиторы VEGFR, ингибиторы CDK, ингибиторы Her1 и Her2, моноклональные антитела, ингибиторы протеасом такие как бортезомиб, талидомид и ревлимид; апоптотический индуктор, такой как АВТ-737. Терапия на основе нуклеиновых кислот, такая как антисмысловая терапия или РНК-интерференция; лиганды ядерных рецепторов (например, агонисты и/или антагонисты, полностью-трансретиноевая кислота (all-trans retinoic acid) или боксаротин); эпигенетические нацеливающие агенты, такие как ингибиторы гистондеацетилазы (например, вориностат), гипометилирующие агенты (например, децитабин), регуляторы устойчивости белка, такие как ингибиторы HSP90, убиквитин и/или убиквитин-подобные конъюгирующие или деконъюгирующие молекулы.

В некоторых вариантах реализации дополнительный фармацевтический агент выбирают из иммуномодулирующих лекарственных средств (иммуномодуляторов), анти-

IL-6 агента, анти-ФНО-альфа агента, гипометилирующего агента и модификатора биологического ответа (МБО). Как правило, МБО представляет собой вещество из живых организмов для лечения болезней. Примеры МБО включают IL-2, GM-CSF, CSF, моноклональные антитела, такие как абциксимаб, этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, трастузумаб и аскорбат в высоких дозах. Гипометилирующий агент представляет собой ингибитор ДНК-метилтрансферазы, такой как 5-азациитидин и децитабин. Примеры иммуномодуляторов включают талидомид, леналидомид, помалидомид, СС-11006 и СС-10015.

В некоторых вариантах реализации дополнительные фармацевтические агенты включают глобулин против тимоцитов, рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарный CSF (GM-CSF), агент, стимулирующий эритропоэз (ESA), и циклоспорин.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой дополнительный ингибитор JAK. В некоторых вариантах реализации дополнительный ингибитор JAK представляет собой тофациитиниб, руксолитиниб или барицитиниб.

В некоторых вариантах реализации один или более ингибиторов JAK согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или более другими противораковыми терапевтическими агентами в лечении ракового заболевания, такого как множественная миелома, и могут улучшить эффективность лечения по сравнению с эффективностью, которую демонстрируют другие противораковые терапевтические агенты, без усиления их токсического действия. Примеры дополнительных фармацевтических агентов, применяемых в лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон (MP), доксорубин, дексаметазон и бортезомиб. Дополнительные агенты, применяемые в лечении множественной миеломы, включают ингибиторы BCR-ABL, FLT-3, RAF, MEK, PI3K, mTOR. При сочетании ингибитора JAK согласно настоящему изобретению с дополнительным агентом очень важно обнаружить аддитивные или синергетические эффекты. Кроме того, в лечении ингибитором JAK согласно настоящему изобретению устойчивость клеток множественной миеломы к агентам, таким как дексаметазон или другие агенты, может быть обратима.

Агенты могут быть объединены с соединениями согласно настоящему описанию в однократную или непрерывную лекарственную форму, или агенты могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах реализации кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором JAK согласно настоящему изобретению, где дексаметазон вводят периодически, а не постоянно.

В некоторых вариантах реализации комбинации одного или более ингибиторов JAK согласно настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой флуоцинолон ацетонид или ремоксолон.

В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид, такой как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент включает дегидрекс, цивамид, гиалуронат натрия, циклоспорин, ARG101, AGR1012, экабет натрия, гефарнат, 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту, доксициклин цевиламина, миноциклин, iDestrtin, циклоспорин А, окситетрациклин, воклоспорин, ARG103, RX-10045, DYN15, ривоглитазон, ТВ4, ОPH-01, PCS101, REV1-31, лакритин, ребамипид, OT-551, PAI-2, пилокарпин, такролимус, пимеркролимус, этабонат лотепреднола, ритуксимап, диквафозол тетранатрия, KLS-0611, дегидроэпиандростерон, анакинру, эфализуму, микофенолат натрия, этанерцепт, гидроксихлорохин, NGX267, актемру или L-аспарагиназу.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антиангиогенный агент, холинергический агент, модулятор рецептора TRP-1, блокатор кальциевых каналов, стимулятор секреции муцина, стимулятор MUC1, ингибитор кальциневрина, агонист рецептора P2Y2, агонист мускаринового рецептора и производное тетрациклина.

В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты включают успокаивающие глазные капли, которые включают, но не ограничиваются ими, композиции, содержащие поливинилхол, гидроксипропилметилцеллюлозу, глицерин, полиэтиленгликоль (например, PEG400) или карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой муколитическое лекарственное средство, такое как N-ацетилцистеин, которое может взаимодействовать с мукопротеинами и уменьшать вязкость слезной пленки.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент включает антибиотические, противовирусные, противогрибковые, анестезирующие, противовоспалительные агенты, включая стероидные и нестероидные противовоспалительные средства и противоаллергические агенты. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и энноксацин; нафтиридин; сульфаниламиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин, ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные; циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерецины; флуконазол; флюцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или азалидный антибиотик.

Термин «совместное введение» в контексте настоящего описания означает, что второй терапевтический агент может быть введен совместно с соединением согласно настоящему изобретению в виде части одной лекарственной формы (такой как композиция согласно настоящему изобретению, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и второй терапевтический агент, как описано выше) или в виде отдельных, многократных лекарственных форм. В качестве альтернативы, дополнительный агент может быть введен до, последовательно или после введения соединения согласно настоящему изобретению. При таком комбинированном лечении как соединения согласно настоящему изобретению, так и второй терапевтический агент(ы) вводят обычными способами. Введение композиции согласно настоящему изобретению, содержащей как

соединение согласно настоящему изобретению, так и второй терапевтический агент, субъекту не исключает отдельного введения того же самого терапевтического агента, любого другого второго терапевтического агента или любого соединения согласно настоящему изобретению указанному субъекту в другое время во время курса лечения.

Эффективные количества указанных вторых терапевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. Руководство по дозированию можно найти в патентах и опубликованных патентных заявках, упомянутых в настоящем документе, а также в Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), и в других медицинских текстах. Однако, специалист в данной области техники способен определить оптимальный диапазон эффективных количеств второго терапевтического агента.

В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению, если субъекту вводят второй терапевтический агент, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению меньше, чем указанное эффективное количество было бы, если бы второй терапевтический агент не вводили. В другом варианте реализации эффективное количество второго терапевтического агента меньше, чем его эффективное количество при отсутствии введения соединения согласно настоящему изобретению. Таким образом, могут быть сведены к минимуму нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами любого агента. Для специалистов в данной области техники будут очевидны и другие потенциальные преимущества (включая без ограничения улучшенные режимы дозирования и/или сниженную стоимость лекарственного средства).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения любой из приведенных в настоящем документе формул отдельно или вместе с одним или более из вышеописанных вторых терапевтических агентов при получении лекарственного средства либо в виде одной композиции, либо в виде отдельных лекарственных форм для лечения или профилактики у субъекта заболевания, нарушения или симптома, указанных выше. В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение приведенных в настоящем документе формул для применения в лечении или профилактике у субъекта заболевания, нарушения или его симптома, отмеченного в настоящем документе.

В других аспектах способы согласно настоящему описанию включают такие, которые дополнительно включают мониторинг отклика субъекта на введение лекарственного средства. Такой мониторинг может включать периодический отбор подлежащей ткани, жидкостей, образцов, клеток, белков, химических маркеров, генетических материалов и т. д. в качестве маркеров или индикаторов схемы лечения. В других способах субъекта предварительно проверяют или идентифицируют в качестве нуждающегося в таком лечении путем оценки соответствующего маркера или индикатора пригодности для такого лечения.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ мониторинга прогресса лечения. Способ включает в себя стадию определения уровня диагностического маркера (маркера) (например, любую мишень или тип клетки, описанные в настоящем документе, модулированные соединением согласно настоящему описанию) или диагностического измерения (например, скрининг, анализ) у субъекта, страдающего от или восприимчивого к отмеченному в настоящем документе нарушению или его симптомам, при которых субъекту вводят терапевтическое количество соединения согласно настоящему описанию, достаточное для лечения заболевания или его симптомов. С целью установления статуса заболевания субъекта уровень маркера, определенный в методе, может быть сравнен с известными уровнями маркера либо у здоровых нормальных субъектов, либо у других больных пациентов. В предпочтительных вариантах реализации в момент времени, более поздний, чем определение первого уровня, у субъекта определяют второй уровень маркера, и сравнивают указанные два уровня для мониторинга течения заболевания или эффективности терапии. В некоторых предпочтительных вариантах реализации до начала лечения согласно настоящему изобретению у субъекта определяют уровень маркера перед лечением; для определения эффективности лечения указанный уровень маркера перед лечением может быть затем сравнен с уровнем маркера у субъекта после начала лечения.

В некоторых вариантах реализации способа уровень маркера или активности маркера у субъекта определяют по меньшей мере один раз. Сравнение уровней маркера, например, с другим измерением уровня маркера, полученным ранее или впоследствии от того же пациента, другого пациента или нормального субъекта, может быть пригодно для

применения при определении того, оказывает ли терапия в соответствии с настоящим изобретением желаемый эффект, и тем самым позволяет корректировать уровни дозировки в зависимости от ситуации. Определение уровней маркера может быть выполнено с применением любого подходящего способа анализа образцов/экспрессии, известного в данной области техники или отмеченного в настоящем документе. Предпочтительно у субъекта сначала изымают образец ткани или жидкости. Примеры подходящих образцов включают клетки крови, мочи, тканей, клетки ротовой полости или щеки и образцы волос, содержащие корни. Специалисту в данной области техники известны другие подходящие образцы. Определение уровней белка и/или уровней мРНК (например, уровней маркера) в указанном образце может быть выполнено с применением любой подходящей методики, известной в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, иммуноферментный анализ, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), методики радиоактивной метки/анализа, методы блоттинга/хемилюминесценции, ПЦР в реальном времени и тому подобное.

В настоящем изобретении также предложены наборы для применения для лечения заболеваний, нарушений или их симптомов, включая описанные в настоящем документе. Указанные наборы содержат: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой из приведенных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемую соль; или его пролекарство или фармацевтически приемлемую соль его пролекарства; или его гидрат, сольват или полиморф, где указанная фармацевтическая композиция находится в контейнере; и б) инструкции, описывающие способ применения фармацевтической композиции для лечения заболевания, нарушения или их симптомов, включая описанные в настоящем документе.

Контейнер может быть любым сосудом или другим герметичным или герметизирующим устройством, в котором может находиться указанная фармацевтическая композиция. Примеры включают флаконы, флаконы с разделенными или многокамерными держателями, в которых каждое отделение или камера содержит одну дозу указанной композиции, разделенная фольгированная упаковка, где каждое отделение содержит одну дозу указанной композиции, или дозатор, который дозирует отдельные дозы указанной композиции. Контейнер может быть любого обычного вида или формы, известного в

данной области техники, и изготовлен из фармацевтически приемлемого материала, например, в виде бумажной или картонной коробки, стеклянной или пластиковой бутылки или банки, повторно запечатываемого пакета (например, для «заправки» таблетками для помещения в другой контейнер) или блистерной упаковки с индивидуальными дозами для выдавливания из упаковки в соответствии с терапевтическим графиком. Тип применяемого контейнера может зависеть от конкретной лекарственной формы, например, обычная картонная коробка обычно не применяется для хранения жидкой суспензии. Для продажи одной лекарственной формы возможно применение более одного контейнера вместе в одной упаковке. Например, таблетки могут содержаться во флаконе, который в свою очередь содержится в коробке. Предпочтительно контейнер представляет собой блистерную упаковку.

Набор может дополнительно содержать информацию и/или инструкции для врача, фармацевта или субъекта. Такие вспомогательные средства памяти включают числа, напечатанные на каждой камере или отделении, содержащем дозировку, которая соответствует дням режима, в которые таблетки или капсулы, указанные таким образом, должны приниматься, или дням недели, напечатанным на каждой камере или отделении, или карточке, которая содержит информация того же типа.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть оценены по их биологической активности с применением протоколов, известных в данной области техники, включая, например, такие, которые отмечены в настоящем документе. Некоторые из приведенных в настоящем документе соединений демонстрируют неожиданно превосходные свойства (например, ингибирование P450, метаболическую устойчивость, фармакокинетические свойства и т. д.), что делает их превосходными кандидатами в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, будь то печатные, электронные, машиночитаемые носители данных или другие формы, прямо включены в качестве ссылки во всей своей полноте, включая, но не ограничиваясь ими, рефераты изобретений, статьи, журналы, публикации, тексты, трактаты, листы технических данных, интернет-сайты, базы данных, патенты, патентные заявки и патентные публикации.

2,5 экв) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли изобутилхлорформиат (33,6 г, 0,33 моль, 1,3 экв). После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа барботировали через смесь NH_3 (газ) в течение примерно 20 минут. После этого температуру реакции поднимали до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем перемешивали при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали, промывали водой (3*200 мл) и сушили в печи с получением соединения А1-2 в виде белого порошка (58 г, выход 93,5%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 243,1

^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): 7,192(s,1H), 6,688-6,728(m,2H), 3,122-3,147(m,1H), 1,92-1,959(m,1H), 1,696-1,787(m,4H), 1,382(s,9H), 1,086-1,358(m,4H).

Стадия 2. Раствор соединения А1-2 (74 г, 0,306 моль, 1,0 экв) в ДХМ (1000 мл) обрабатывали триэтиламиноом (77,2 г, 0,64 моль, 2,5 экв). Смесь охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ на ледяной бане и по каплям добавляли ТФУА (80,9 г, 0,383 моль, 1,25 экв). После добавления ледяную баню удаляли и повышали температуру реакции до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем перемешивали при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов, добавляли воду (300 мл), и затем водную фазу дважды подвергали экстракции ДХМ. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А1-3 в виде белого порошка (46 г, выход 67,1%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 225,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 4,397(m, 1H), 3,467(m, 1H), 2,381-2,418(m, 1H), 2,079-2,147 (m, 4H), 1,613-1,757(m, 2H), 1,454(s, 9H), 1,114-1,232(m, 2H).

Стадия 3. К раствору соединения А1-3 (10 г, 44,6 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (20 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли с помощью ТСХ, затем смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли ледяную воду (30 мл) и раствор обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (4 моль/л) до pH 10. Затем водную фазу шесть раз подвергали экстракции смесью ДХМ/метанол (10/1). Объединенные экстракты сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А1-4 в виде твердого вещества грязно-белого цвета (5,1 г, выход 91,9%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 125,1.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 2,738-2,772(m, 1H), 2,370-2,421(m, 1H), 2,115-2,170(m, 2H), 1,923-1,977(m, 2H), 1,580-1,694(m, 2H), 1,075-1,197(m, 2H)

Стадия 4. К раствору 2-бром-3-гидроксипиридина (А1-5) (225 г, 1,293 моль, 1,0 экв), триметилсилацетилена (153,3 г, 1,592 моль, 1,23 экв) в 1,4-диоксане (2500 мл) добавляли CuI (25 г) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (45 г) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 25 °С, затем охлаждали до 10 °С и по каплям добавляли триэтиламин (363 г, 3,594 моль, 2,78 экв). После перемешивания в течение 4 часов при 60 °С раствор охлаждали и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду (2000 мл) и метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ) (200 мл), перемешивали и фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции МТБЭ (1000 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А1-6 в виде светло-коричневой жидкости (150 г, выход 60,7%). ГХ-МС: 191 (ЭИ)

Стадия 5. К раствору соединения А1-6 (105 г, 0,55 моль, 1,0 экв) в ДХМ (1000 мл) порциями добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (85%, 230 г, 1,13 моль, 12,06 экв) при температуре ниже 25 °С. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 7-8 на ледяной бане. Полученную смесь фильтровали, фильтрат отделяли и дважды подвергали экстракции ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А1-7 в виде коричневой жидкости (115 г, выход 100%).

Стадия 6. Раствор соединения А1-7 (115 г, 0,55 моль, 1,0 экв) в толуоле (400 мл) добавляли к оксихлориду фосфора (400 мл) на ледяной бане при температуре ниже 30 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90 °С, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку медленно добавляли насыщенный раствор

бикарбоната натрия до pH 7-8 при температуре ниже 20 °С, и смесь дважды подвергали экстракции МТБЭ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А1-8 в виде желтой жидкости (73 г, выход 58,7%). ГХ-МС: 225 (ЭИ)

Стадия 7. К раствору соединения А1-8 (73 г, 0,323 моль, 1,0 экв) в ТГФ (400 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (300 мл, 4 моль/л). После перемешивания в течение 1 часа при 50 °С реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1000 мл воды. Смесь дважды подвергали экстракции МТБЭ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и перекристаллизовывали из этилацетата и петролейного эфира с получением соединения А1-9 в виде грязно-белого порошка (30 г, выход 60,5%). ГХ-МС: 153 (ЭИ)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,485(d, 1H), 7,945(d, 1H), 7,312(d, 1H), 7,079(d, 1H).

Стадия 8. Соединение А1-9 (9,21 г, 60 ммоль, 1,0 экв) растворяли в метаноле (150 мл), затем добавляли воду (150 мл) и гидроксид натрия (24 г, 10 экв). После перемешивания в течение 1 часа при 50 °С реакционную смесь охлаждали до 20 °С и концентрировали. Остаток три раза подвергали экстракции ДХМ, затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения А1-10 в виде желтой жидкости (5,5 г, выход 61,5%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 150

Стадия 9. Соединение А1-10 (5,5 г, 37 ммоль, 1,0 экв) добавляли к 40% водному раствору НВг (150 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, охлаждали и концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) до pH 7-8. После перемешивания в течение 20 минут осадок

фильтровали, промывали водой и сушили в печи с получением соединения А1-11 в виде грязно-белого порошка (3,1 г, выход 62%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 136

Стадия 10. Смесь соединения А1-11 (1,68 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв) в 120 мл ДХМ охлаждали до -5 °С в атмосфере азота, и по каплям добавляли нитрат тетрабутиламмония (5,17 г, 17 ммоль, 1,36 экв) в ДХМ (30 мл) при температуре ниже 0 °С, затем добавляли сразу весь ТФУА (5,17 г, 20 ммоль, 1,6 экв). После добавления реакционную смесь перемешивали при -5 °С в течение 1 часа и затем нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 15 часов. Растворитель концентрировали, добавляли к остатку простой эфир (200 мл), перемешивали и фильтровали. Собирали осадок на фильтре и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом, затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения А1-12 в виде желтого порошка (1,37 г, выход 61,4%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 181

Стадия 11. Смесь соединения А1-12 (1,37 г, 7,61 ммоль, 1,0 экв) и пропионовой кислоты (50 мл) нагревали до 110 °С, затем по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (0,65 мл) при температуре 110 °С-120 °С. После перемешивания в течение 30 минут при 125 °С и охлаждения до комнатной температуры добавляли простой эфир (100 мл), отфильтровывали получившееся твердое вещество, промывали простым эфиром и сушили под вакуумом с получением соединения А1-13 в виде желтого порошка (1,2 г, выход 87,6%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 181.

¹Н ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): 13,149(s, 1H), 9,024(s, 1H), 8,234(d, 1H), 6,966(d, 1H).

Стадия 12. К раствору соединения А1-13 (1,2 г, 6,67 ммоль, 1,0 экв) в 1,2-дихлорэтаноле (50 мл) добавляли оксихлорид фосфора (15 мл) при температуре ниже 20 °С, затем перемешивали в течение 2 часов при 95 °С в атмосфере азота, охлаждали до 25 °С и концентрировали. К остатку медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 7-8 при температуре ниже 20 °С, и дважды подвергали смесь экстракции МТБЭ.

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А1-14 в виде светло-желтого порошка (0,8 г, выход 60,4%),

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,250(s, 1H), 8,189(d, 1H), 7,191(d, 1H).

Стадия 13. К раствору А1-14 (280 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв) в н-бутаноле (20 мл) добавляли соединение А1-4 (290 мг, 2,34 ммоль, 1,66 экв) и диизопропилэтиламин (DIPEA) (403 мг, 3,12 ммоль, 2,21 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 135 °С, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением А1-15 в виде желтого порошка (320 мг, выход 79,4%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 287,1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,268(s, 1H), 8,653(d, 1H), 7,952(d, 1H), 7,034(d, 1H), 4,423-4,511(m, 1H), 2,629-2,723(m, 1H), 2,241-2,355(m, 4H), 1,864-1,902(m, 2H), 1,539-1,578(m, 2H).

Стадия 14. К раствору А1-15 (320 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (0,3 г, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Отфильтровали катализатор и промывали метанолом. Фильтраты концентрировали под вакуумом и получали А1-16 в виде желтого масла (286 мг, выход 100%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 257,1

Стадия 15. Раствор (R)-(+)-лактамида (259 мг, 2,8 ммоль, 5,0 экв) и $\text{Et}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$ (543 мг, 2,8 ммоль, 5,0 экв) в ТГФ (10 мл) перемешивали 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем вышеуказанный раствор добавляли к смеси А1-16 (143 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (10 мл). После перемешивания в течение 2 часов при 85 °С смесь концентрировали, добавляли воду и четыре раза подвергали экстракции этилацетатом. Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) до pH 8, дважды подвергали экстракции этилацетатом. Вторые органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с

получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (80 мг, выход 46%). МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 311,4

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,005(s, 1H), 7,949(s, 1H), 7,256(s, 1H), 5,227-5,290(m, 1H), 4,766-4,843(m, 1H), 2,783-2,864(m, 1H), 2,438-2,527(m, 4H), 2,068-2,192(m, 2H), 1,913-2,003(m, 2H), 1,767-1,846(d, 3H).

Пример 2: Синтез *транс*-4-[2-(гидроксиметил)фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]циклогексанкарбонитрила (2)

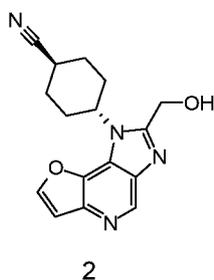
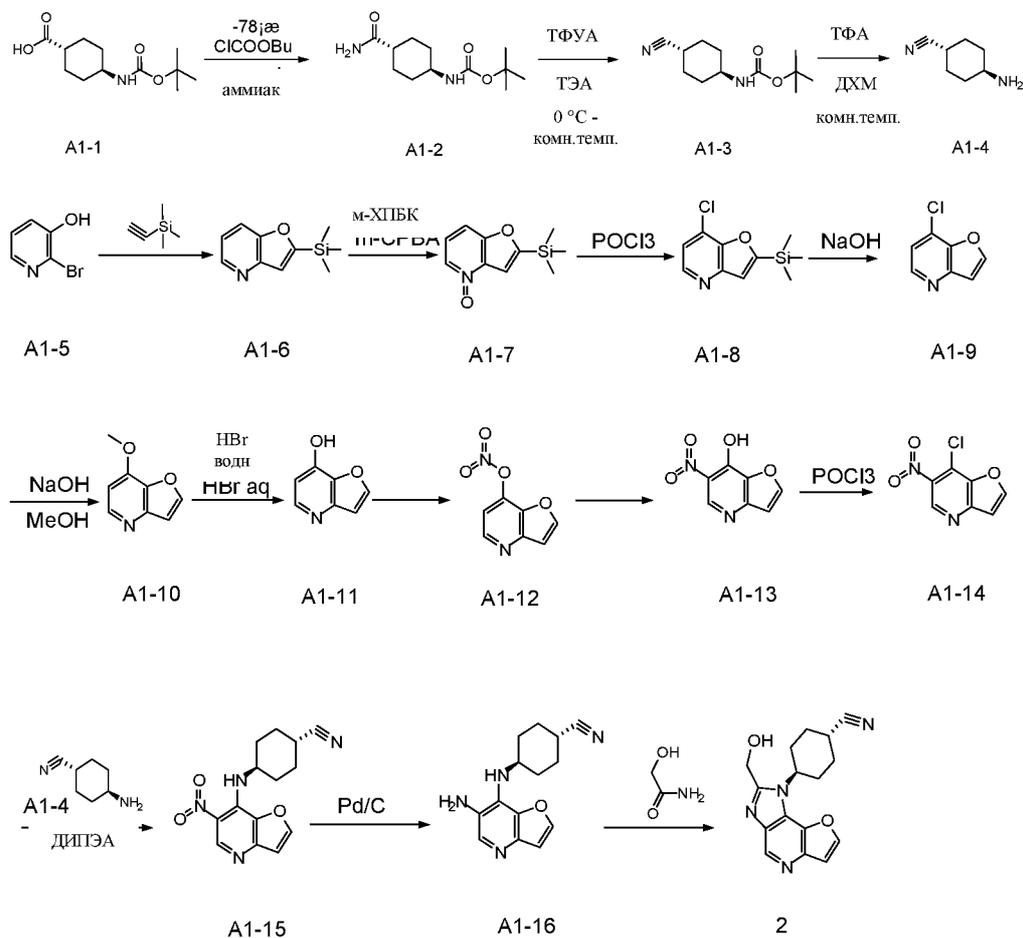


Схема 2:





Пример 2 получали, применяя ту же методику, как в **Примере 1**, за исключением того, что (R)-(+)-лактамид заменяли на 2-гидроксиацетамид на стадии 15): 40 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка, МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 297,4

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,048(s, 1H), 7,965(s, 1H), 7,286(s, 1H), 5,049(s, 2H), 4,702-4,813(m, 1H), 2,753-2,873(m, 1H), 2,376-2,527(m, 4H), 2,087-2,226(m, 2H), 1,872-2,053(m, 2H).

Пример 3: Синтез 2-[транс-4-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]фуро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]циклогексил]ацетонитрила (3)

концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения АЗ-2 в виде грязно-белого порошка (53 г, выход 39,2%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 257,1

Стадия 2. Суспензию LiAlH₄ (9,0 г, 0,236 моль, 1,12 экв) в ТГФ (500 мл) охлаждали до 0 °С в ледяной бане, и затем добавляли раствор соединения АЗ-2 (54,3 г, 0,211 моль, 1,0 экв) в ТГФ (200 мл), поддерживая температуру ниже 10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили декагидратом сульфата натрия (27 г) при 15 °С-25 °С, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения АЗ-3 в виде белого порошка (43 г, выход 89%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 229,1

Стадия 3. К смеси соединения АЗ-3 (11,5 г, 0,05 моль, 1,0 экв) и триэтиламина (7,6 г, 0,075 моль, 1,5 экв) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (6,9 г, 0,06 моль, 1,2 экв) при температуре ниже 10 °С. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре добавляли воду (300 мл). Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения АЗ-4 в виде желтой жидкости (16,0 г, выход 100%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 307,1

Стадия 4. К раствору соединения АЗ-4 (16,0 г, 0,05 моль, 1,0 экв) в ДМСО (150 мл) порциями добавляли цианид натрия (7,0 г, 0,143 моль, 2,86 экв) при температуре ниже 20 °С. После перемешивания в течении 5 часов при 85 °С смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ледяную воду (500 мл). Смесь дважды подвергали экстракции МТБЭ. Объединенные экстракты промывали три раза солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения АЗ-5 в виде белого порошка (9,3 г, выход 78%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 238,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 4,408(m, 1H), 3,405(m, 1H), 2,263-2,285(d, 2H), 2,064-2,096(m, 2H), 1,457(s, 9H), 1,122-1,281(m, 4H).

Стадия 5. К раствору соединения А3-5 (1,1 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (6 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли ледяную воду (15 мл) и обрабатывали раствор водным раствором гидроксида натрия (4 моль/л) до pH 10. Затем пять раз подвергали водную фазу экстракции смесью ДХМ/метанол (10/1). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А3-6 в виде желтого масла (0,55 г, выход 87,7%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 138,1.

Стадии 6-8 аналогичны стадиям 13-15 в **Примере 1** за исключением того, что амин А1-4 заменен на А3-6 с получением указанного в заголовке соединения: 70 мг светло-желтого порошка (выход: 0,565%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 325,5

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,003(s, 1H), 7,965(s, 1H), 7,270(s, 1H), 5,255-5,298(m, 1H), 4,713-4,795(m, 1H), 2,439-2,611(m, 4H), 2,068-2,512(m, 5H), 1,808-1,829(d, 3H), 1,452-1,576(d, 2H).

Пример 4: Синтез 2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-[(*R*)-1-гидроксиэтил]фуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (4)

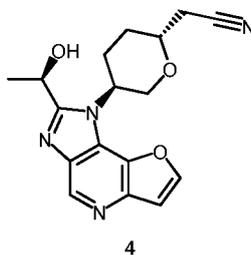
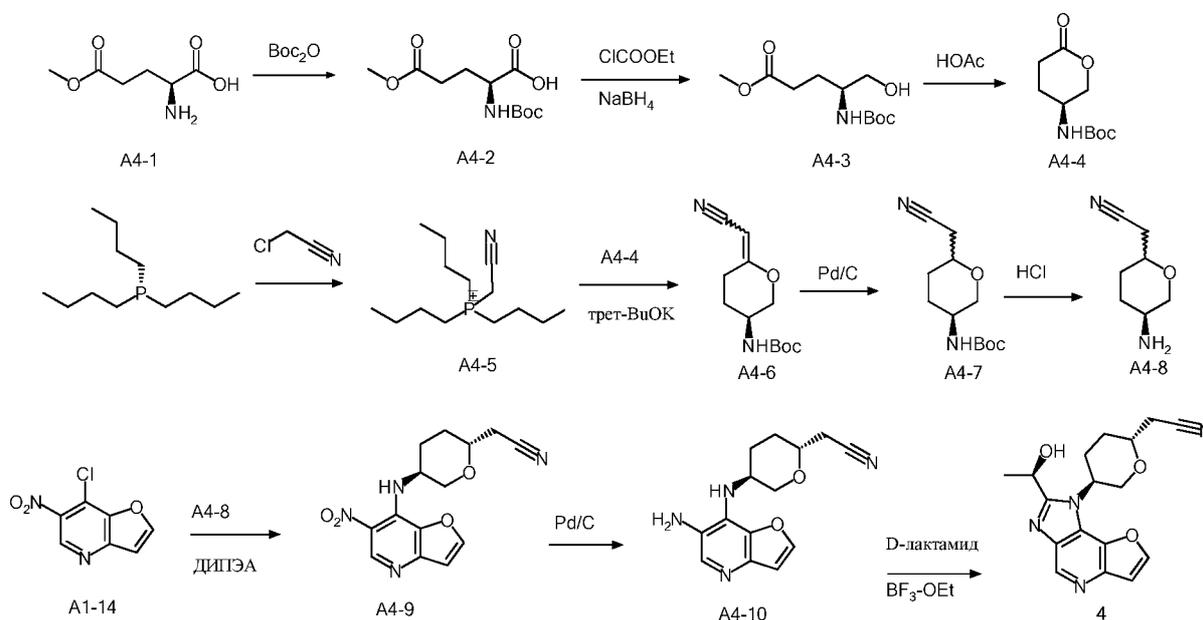


Схема 4:



Стадия 1. В круглодонной колбе к перемешиваемому раствору ди-трет-бутилдикарбоната (162 г, 0,744 моль, 1,2 экв) и соединения A4-1 (100 г, 0,62 моль, 1,0 экв) в воде (500 мл) и 1,4-диоксане (500 мл) по каплям добавляли триэтиламин (188 г, 1,86 моль, 1,0 экв). После перемешивания в течении 18 часов при комнатной температуре раствор подвергли экстракции МТБЭ (500 мл*2), охлаждали водную фазу на льду и осторожно подкисляли до pH 3 медленным добавлением 10% раствора лимонной кислоты. Затем уретан дважды подвергли экстракции этилацетатом, объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения A4-2 в виде прозрачного вязкого масла (180 г, выход 100%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 262,1

Стадия 2. Раствор соединения A4-2 (40 г, 0,153 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (600 мл) обрабатывали 4-метилморфолином (17 г, 0,168, 1,1 экв) при комнатной температуре. Полученную смесь охлаждали до 0 °С с последующей обработкой по каплям изобутилхлорформиатом (22,7 г, 0,166 ммоль, 1,08 экв). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение дополнительных 20 минут с последующим фильтрованием и промыванием ТГФ. Затем прозрачный раствор фильтрата охлаждали до 0 °С, и обрабатывали раствором NaBH₄ (11,2

г, 0,295 моль, 1,93 экв) в воде (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и затем по каплям гасили водным раствором HCl (1,0 моль/л, 200 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом, объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А4-3 в виде желтого масла (25 г, выход 66%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 248,1

Стадия 3. Раствор соединения А4-3 (25 г, 0,1 моль, 1,0 экв) в толуоле (300 мл) и уксусной кислоте (150 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, затем охлаждали и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до рН 7-8 на ледяной бане. Затем смесь три раза подвергали экстракции этилацетатом, и объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и перекристаллизовывали из этилацетата и ПЭ (петролейного эфира) с получением соединения А4-4 в виде белого порошка (8,0 г, выход 37,2%). ГХ-МС: 215

Стадия 4. Раствор трибутилфосфина (72,9 г, 0,36 моль, 1,0 экв) в нитрометане (500 мл) по каплям добавляли к хлорацетонитрилу (27,2 г, 0,36 моль, 1,0 экв) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаточное масло затвердевало при добавлении небольшого количества этилацетата. Твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата и ДХМ с получением соединения А4-5 в виде белого порошка (95 г, выход 95%).

Стадия 5. К раствору сухого соединения А4-5 (8,3 г, 30 ммоль, 3,0 экв) в N,N-диметилацетамиде (30 мл) порциями добавляли твердый трет-бутоксид калия (3,1 г, 28 ммоль, 2,8 экв) в атмосфере азота при 0 °С. Полученную смесь постепенно нагревали до 30 °С и перемешивали в течение 2 часов. Полученный раствор илида затем обрабатывали соединением А4-4 (2,15 г, 10 ммоль, 1,0 экв) и перемешивали в течение ночи при 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную суспензию выливали в смесь

воды со льдом (100 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом, объединенные экстракты промывали три раза солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А4-6 в виде желтого масла без очистки (7,5 г, выход 100%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 239,1

Стадия 6. К раствору соединения А4-6 (7,5 г, 10 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (200 мл) добавляли 10% Pd/C (0,5 г, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтраты концентрировали под вакуумом, и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А4-7 в виде грязно-белого порошка (1,6 г, выход 66,7%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 241,1

Стадия 7. К раствору соединения А4-7 (1,6 г, 6,67 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (20 мл), добавляли ТФУ (10 г, 88,5 ммоль, 13,2 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре до завершения реакции, которое определяли методом ТСХ, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли воду (20 мл) и обрабатывали раствор водным раствором гидроксида натрия (4 моль/л) до рН 10. Затем водную фазу шесть раз подвергали экстракции смесью ДХМ/метанол (10/1). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А4-8 в виде светло-коричневого масла (950 мг, выход 100%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 141,1

Стадия 8. К раствору соединения А1-14 (полученного по той же методике, как на стадиях 4-12 в примере 1) (600 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв) в н-бутаноле (15 мл) добавляли соединение А4-8 (950 мг, 6,7 ммоль, 2,26 экв) и ДИПЭА (1,36 г, 10,5 ммоль, 3,5 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 135 °С, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А4-9 (2R,5S) в виде светло-желтого порошка (254 мг, выход 28,0%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 303,1.

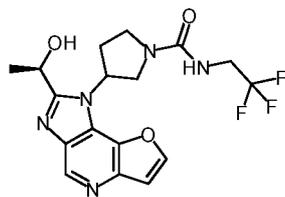
^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): 9,063(s, 1H), 8,503(d, 1H), 9,326(d, 1H), 7,176(d, 1H), 4,431-4,513(m, 1H), 4,128-4,156(m, 1H), 3,633-3,659(m, 1H), 3,448-3,518(m, 1H), 2,775-2,841(m, 2H), 2,205-2,312(m, 1H), 1,829-1,859(m, 2H), 1,501-1,521(m, 1H).

Стадия 9. К раствору соединения А4-9 (254 г, 0,84 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (0,15 г, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтраты концентрировали под вакуумом, и получали соединение А4-10 в виде желтого масла (230 мг, выход 100%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 273,1

Стадия 10. Раствор D-лактамида (388 мг, 4,2 ммоль, 5,0 экв) и $\text{Et}_3\text{O-BF}_4$ (1,3 г, 6,72 ммоль, 8,0 экв) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем вышеуказанный раствор добавляли к смеси соединения А4-10 (230 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (10 мл). После перемешивания в течение 3 часов при 85 °С до завершения реакции, которое определяли методом ВЭЖХ, смесь концентрировали, добавляли воду и четыре раза подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, а водную фазу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до рН 8, дважды подвергали экстракции этилацетатом. Вторые органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (120 мг, выход 43,8%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 327,6,

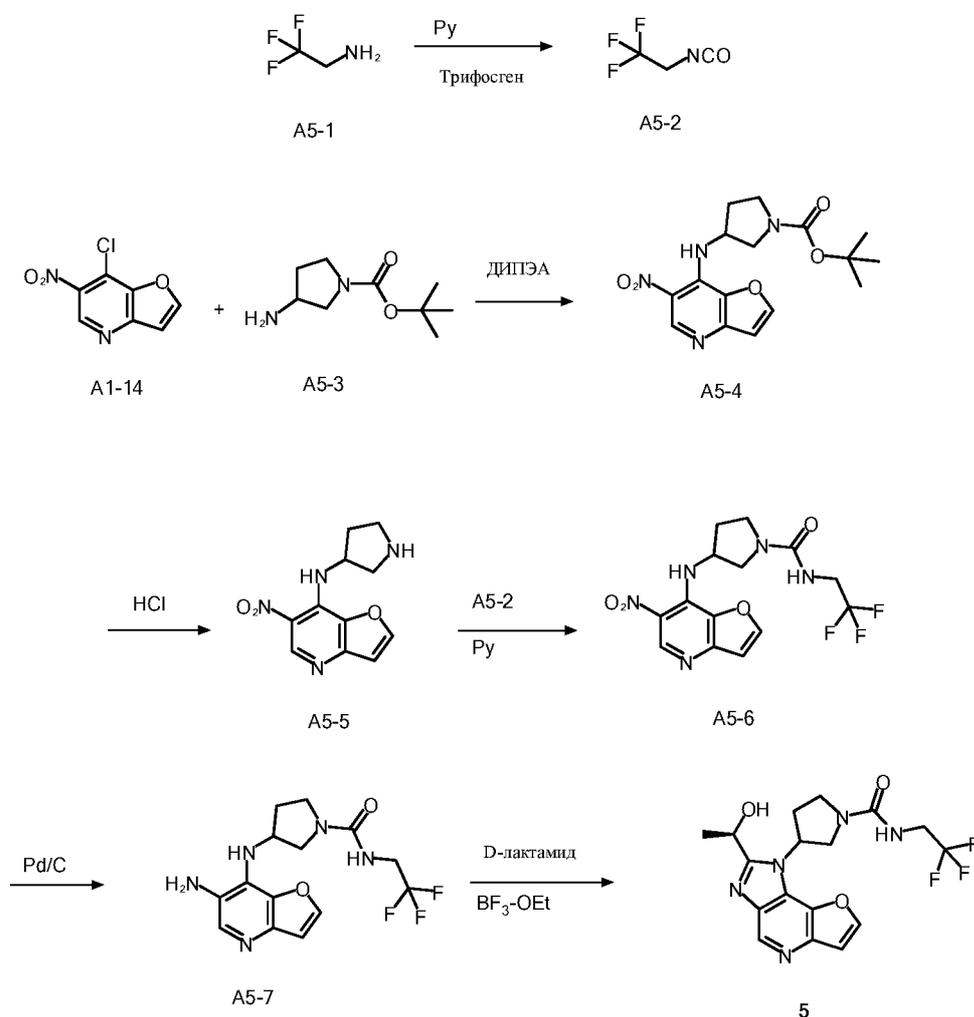
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,039(s, 1H), 7,939(d, 1H), 7,196(d, 1H), 5,235-5,336(m, 1H), 4,806-4,973(m, 1H), 4,403-4,483(t, 1H), 4,096-6,116(m, 2H), 2,700-2,807(m, 4H), 2,105-2,312(m, 2H), 1,830-1,852(d, 3H).

Пример 5: Синтез 3-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]-1H-фуро[3,2-b]имидазо[4,5-d] пиридин-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамид (5)



5

Схема 5:



Стадия 1. К раствору соединения A1-14 (полученного по той же методике, как на стадиях 4-12 в примере 1) (820 мг, 4,13 ммоль, 1,0 экв) в н-бутаноле (15 мл), добавляли соединение A5-3 (1,0 г, 5,37 ммоль, 1,3 экв) и ДИПЭА (1,6 г, 12,4 ммоль, 3,0 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 135 °С, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A5-4 в виде желтого порошка (1,32 г, выход 91,8%). МС-ИЭР: $[\text{M}+1]^+$: 349,1

Стадия 2. К раствору соединения A5-4 (1,32 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор HCl в этаноле (30% масс./масс.) (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в

течение 2 часов при комнатной температуре до завершения реакции, которое подтверждали методом ТСХ, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли ледяную воду (20 мл) и обрабатывали раствором водным раствором гидроксида натрия (4 моль/л) до pH 10. Затем водную фазу три раза подвергали экстракции ДХМ. Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением соединения А5-5 в виде желтого порошка (950 мг, выход 100%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 249,1

Стадия 3. Смесь 2,2,2-трифторэтиламина (А5-1) (1,21 г, 12,2 ммоль, 1,0 экв) и пиридина (2,4 г, 30,5 ммоль, 2,5 экв) в ДХМ (50 мл) охлаждали до 0 °С, и по каплям обрабатывали раствором трифосгена (1,34 г, 4,52 ммоль, 0,37 экв) в ДХМ (50 мл) при температуре ниже 5 °С. После добавления указанного раствора реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 1 часа и затем при 25 °С в течение 2 часов. Раствор изоцианата (А5-2) применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 4. Смесь соединения А5-5 (0,95 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв) и пиридина (0,45 г, 5,7 ммоль, 1,5 экв) в ДХМ (60 мл) охлаждали до 10 °С, и по каплям обрабатывали раствором изоцианата (А5-2) (12,2 ммоль, 3,2 экв). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, и затем охлаждали. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл), смесь дважды подвергали экстракции ДХМ. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения А5-6 в виде желтого порошка (850 мг, выход 60%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 374,3

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): 9,282(s, 1H), 8,718(d, 1H), 7,962(d, 1H), 7,024(d, 1H), 5,165-5,186(m, 1H), 4,642(m, 1H), 3,926-4,008(m, 3H), 3,517-3,675(m, 3H), 2,502-2,568(m, 1H), 2,206-2,267(m, 2H).

Стадия 5. К раствору соединения А5-6 (850 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв) в метаноле (80 мл), добавляли 10% Pd/C (0,45 г, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и получали соединение А5-7 в виде коричневого масла (800 мг, выход 100%). МС-ИЭР:[M+1]⁺: 344,3

Стадия 6. Раствор D-лактида (1,27 г, 13,68 ммоль, 6,0 экв) и Et₃O-BF₄ (3,53 г, 18,24 ммоль, 8,0 экв) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем вышеуказанный раствор добавляли к смеси соединения А5-7 (800 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (20 мл). После перемешивания в течении 5 часов при 85 °С до завершения реакции, которое определяли методом ВЭЖХ, смесь концентрировали, добавляли HCl (1 моль/л, 30 мл) и четыре раза подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, а водную фазу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH 8 и три раза подвергали экстракции этилацетатом. Вторую органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка (530 мг, выход 58,5%). МС-ИЭР:[M-1]⁻: 396,5.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): 8,931(s, 1H), 8,338(d, 1H), 7,276(d, 1H), 7,007(m, 1H), 5,889-5,910(m, 1H), 5,661-5,683(m, 1H), 5,251-5,273(m, 2H), 3,652-3,970(m, 5H), 3,435-3,505(m, 1H), 2,455-2,712(m, 2H), 1,672(d, 3H).

Пример 6: Синтез (R)-4-[2-(1-гидроксиэтил)-1H-фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксамид (6)

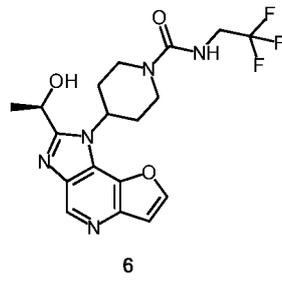
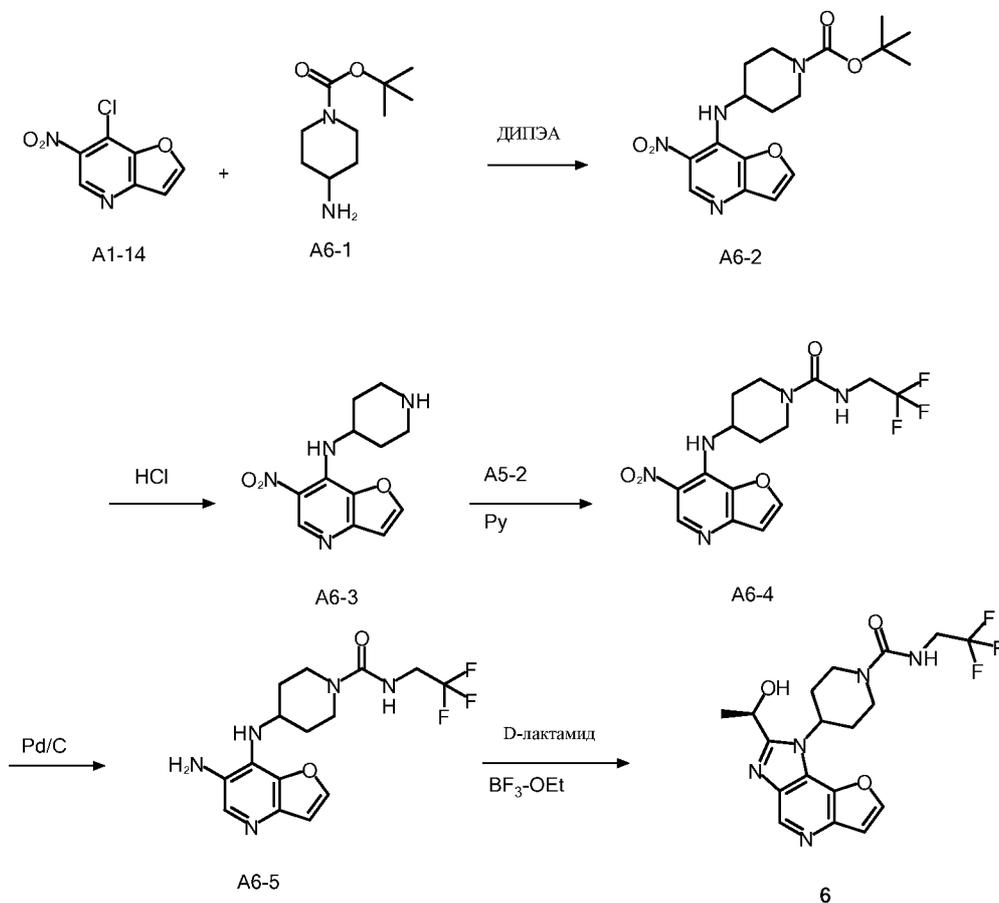


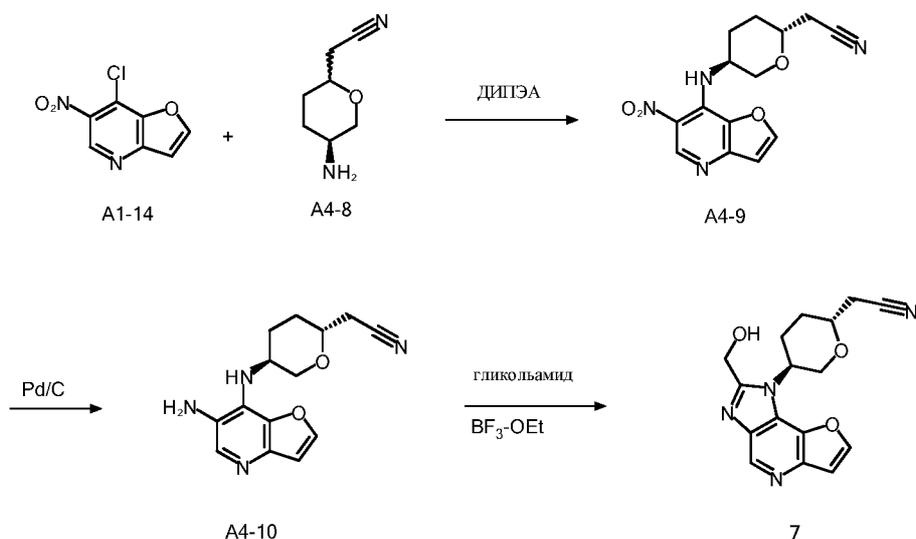
Схема 6:



Методика получения аналогична описанной в **Примере 5** с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (21 мг, выход: 6,7%), МС-ИЭР: [M-1]:410,6.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): 8,862(s, 1H), 8,046(d, 1H), 7,150(d, 1H), 5,152-5,383(m, 2H), 4,325-4,386(m, 2H), 3,990-4,022(m, 2H), 3,110-3,192(m, 2H), 2,423-2,653(m, 2H), 1,984-2,117(m, 2H), 1,793-1,915(d, 3H).

Пример 7: Синтез 2-[(2R,5S)-5-[2-(гидроксиметил)фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (7)



Стадия 1. К раствору соединения A1-14 (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв) в бутиловом спирте (8 мл) добавляли соединение A4-8 (350 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв) и ДИПЭА (403 мг, 8,25 ммоль, 3,3 экв) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 135 °С, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A4-9 в виде желтого твердого вещества (194 мг, выход 25,6%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 302,3

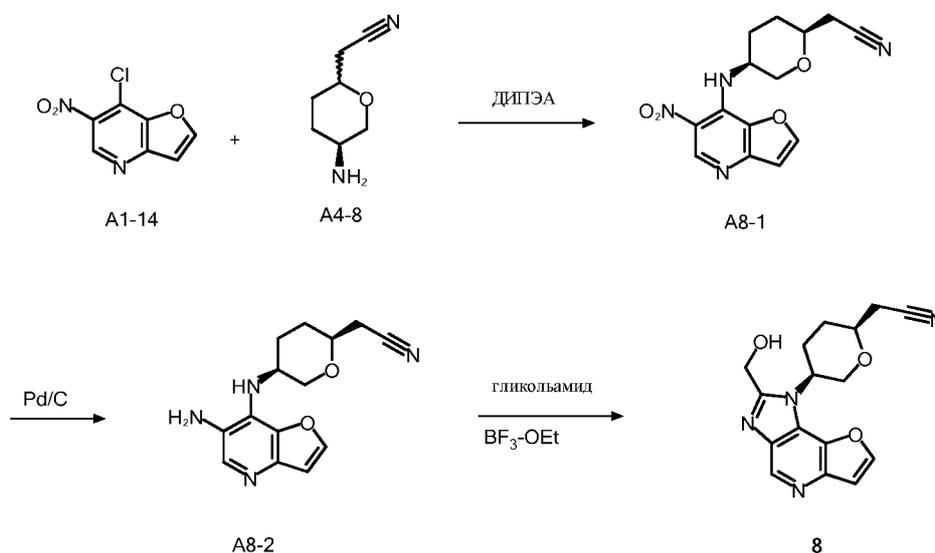
Стадия 2. К раствору соединения A4-9 (97 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением соединения A4-10 в виде желтого масла (535 мг, выход: 100%). МС-ИЭР: [M+1]⁺: 272,5

Стадия 3. Раствор гликольамида (126 мг, 1,6 ммоль, 5,0 экв) и Et₃O-BF₄ (310 мг, 1,6 ммоль, 5,0 экв) в ТГФ (10 мл) перемешивали 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем вышеуказанный раствор добавляли к смеси соединения A4-10 (88 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (10 мл). После перемешивания в течение 12 часов при 85 °С смесь концентрировали, добавляли воду и три раза подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, а водную фазу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) до pH: 8, затем смесь дважды подвергали экстракции

этилацетатом. Вторую органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (70 мг, выход: 70%). МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 313,5

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 9,00(s, 1H), 7,95(d, 1H), 7,26(d, 1H), 5,27-5,29(m, 1H), 4,76-4,84(m, 1H), 2,78-2,86(m, 1H), 2,43-2,52(m, 4H), 2,06-2,19(m, 2H), 1,91-2,00(m, 2H), 1,76-1,84(d, 3H).

Пример 8: Синтез 2-[(2S,5S)-5-[2-(гидроксиметил)фуоро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (8)



Стадия 1. К раствору соединения A1-14 (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв) в бутиловом спирте (8 мл) добавляли соединение A4-8 (350 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв) и ДИПЭА (403 мг, 8,25 ммоль, 3,3 экв) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 135 °С, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения A8-1 в виде желтого твердого вещества (67 мг, выход 8,84%).

МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 302,3

Стадия 2. К раствору соединения A8-1 (67 мг, 1,0 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (30 мг, 50% масс.). Проводили гидрирование при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали и

промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением соединения А8-2 в виде желтого масла (60 мг, выход: 100%).

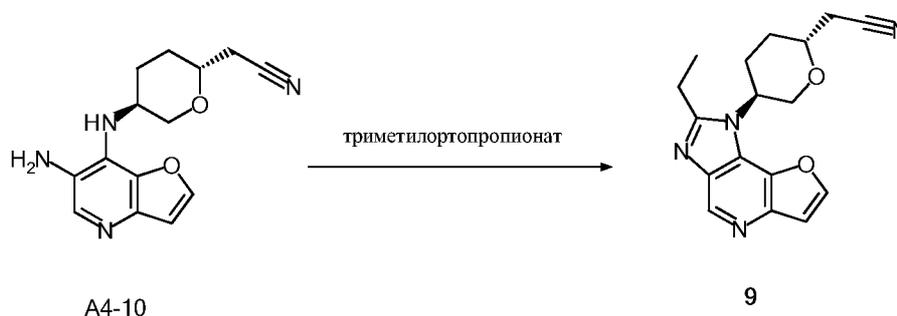
МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 272,5

Стадия 3. Раствор гликолямида (105 мг, 1,33 ммоль, 6,0 экв) и Et_3O-BF_4 (258 мг, 1,33 ммоль, 6,0 экв) в ТГФ (10 мл) перемешивали 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем вышеуказанный раствор добавляли к смеси соединения А8-2 (60 мг, 0,221 ммоль, 1,0 экв) в этаноле (10 мл). После перемешивания в течение 12 часов при 85 °С смесь концентрировали, добавляли воду и три раза подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы отбрасывали, а водную фазу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) до рН: 8, затем смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом. Вторые органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (21 мг, выход: 30,5%).

МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 313,5

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): 8,85(s, 1H), 8,29(d, 1H), 7,18(d, 1H), 4,98 (d, 3H), 4,35-4,42 (m, 2H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,48-3,65 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 1,97-2,31 (m, 3H).

Пример 9: Синтез 2-[(2R,5S)-5-[2-этилфуро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (9)



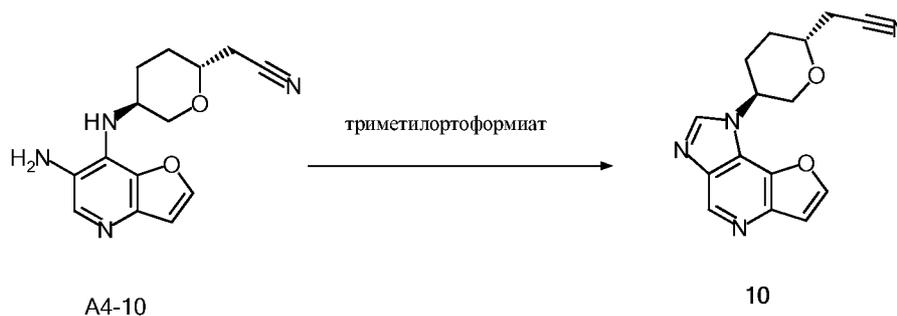
Раствор соединения А4-10 (1,1 г, 4,04 ммоль, 1,0 экв) и триметилортопропионата (2,2 мл) в 1,2-дихлорэтаноле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота и затем

добавляли гидрохлорид пиридина (200 мг). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 80 °С, концентрировали и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH: 8. Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (800 мг, выход: 63,8%).

МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 311,0

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,01(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,17(d, 1H), 4,54-4,59(m, 1H), 4,33-4,38(t, 1H), 4,05-4,09(m, 2H), 3,01-3,06(m, 2H), 2,70-2,83(m, 3H), 2,15-2,19(m, 2H), 1,85-1,92(m, 1H), 1,49-1,54(t, 3H).

Пример 10: Синтез 2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-фуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (10)



К раствору соединения А4-10 (136 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв) в триметилортоформате (5,0 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,0 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 1 час при 80 °С, концентрировали и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) до pH: 8. Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход: 28,4%).

МС-ИЭР: $[M+1]^+$: 282,9

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,10(s, 1H), 7,94(s, 1H), 7,92(d, 1H), 7,19(d, 1H), 4,76-4,79(m, 1H), 4,32-4,37(m, 1H), 3,92-4,03(m, 2H), 2,71-2,73(d, 2H), 2,46-2,51(m, 2H), 2,17-2,21(m, 1H), 1,89-1,91(m, 1H).

Пример 11: Синтез 2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-метилфуро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (11)



Раствор соединения А4-10 (1,0 г, 3,67 ммоль, 1,0 экв) и триметилортоацетата (2,0 мл) в 1,2-дихлорэтано (30 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота и затем добавляли гидрохлорид пиридина (200 мг). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 80 °С, концентрировали и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до рН: 8. Смесь дважды подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (500 мг, выход: 46,0%).

МС-ИЭР: [M+1]⁺: 296,9

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,98(s, 1H), 7,91(d, 1H), 7,16(d, 1H), 4,54-4,59(m, 1H), 4,31-4,38(t, 1H), 4,02-4,09(m, 2H), 2,71-2,82(m, 6H), 2,15-2,22(m, 2H), 1,85-1,92(m, 1H).

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ТЕСТ

ПРИМЕР В1: Биологические исследования с Jak1, 2, 3, Tyk2

Исследования были выполнены компанией Reaction Biology Corp, Malvern, PA. Методика проведения кратко описана ниже.

Реагент:

Базовый реакционный буфер; 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 1 mM ЭГТА (этиленгликоль тетрауксусной кислоты), 0.02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM ДТТ (дитиотреитол), 1% ДМСО. Необходимые кофакторы добавляли индивидуально к каждой киназной реакции

Методика проведения реакции:

1. Подготавливают указанный субстрат в свежеприготовленном базовом реакционном буфере
2. Добавляют любые необходимые кофакторы в раствор вышеуказанного субстрата
3. Добавляют указанную киназу в раствор субстрата и осторожно перемешать
4. Добавляют соединения в ДМСО в киназную реакционную смесь с помощью Акустической технологии дозирования и распределения (Echo550; нанолитровый диапазон) в течение 20 минут при комнатной температуре
5. Добавляют ³³P-АТФ (удельная активность 10 мкКи/мкл) в реакционную смесь, чтобы инициировать реакцию.
6. Инкубируют киназную реакцию в течение 2 часов при комнатной температуре
7. Реакции наносят на ионообменную бумагу P81
8. Определяют киназную активность методом связывания с фильтром.

Активности соединений приведены ниже в зависимости от диапазона IC₅₀: +: >1 мкМ; ++: 0.1 – 1 мкМ; +++: 10 – 100 нМ; ++++: <10 нМ; НТ: не тестировано. Соединения согласно примерам 3, 6 и 7 являются сильнодействующими и селективными ингибиторами Jak1.

Пример	Jak1	Jak2
1	++	NT
2	++	NT
3	++++	++
4	++++	++

5	+	+
6	+	+
7	++++	++
8	++	+
9	++++	++
11	++++	+++

ПРИМЕР В2: p-STAT3-исследование цельной крови человека

Материалы и реагенты:

1. Образцы цельной крови от доноров
2. IL-6 (R&D systems; Cat#206-IL)
3. Тромбопоэтин (ТПО; R&D systems; Cat# 288-TP)
4. Буфер для лизиса эритроцитов (Qiagen, Cat#79217)
5. Набор ELISA для pSTAT3 (Invitrogen; Cat# KHO0481)

Приборы:

1. Центрифуга
2. Envision; поглощение при 450 нм

Методика проведения измерений:

1. 150 мкл гепаринизированной пробы крови/на пробирку.
2. В кровь добавляют соединения в различных концентрациях, инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре (10 доз, 2 повторения для каждого соединения).
3. В кровь добавляют IL-6 (конечная концентрация: 100 нг/мл) или ТПО (конечная концентрация: 50 нг/мл) в течение 15 минут.
4. После стимуляции добавляют 0,6 мл буфера для лизиса эритроцитов (Qiagen 79217) и перемешивают и встряхивают в течение 1-2 минут при комнатной температуре с

последующим центрифугированием для удаления лизированных эритроцитов. Указанный шаг может быть повторен один раз, если эритроциты не лизируются полностью. Выделяют лейкоциты.

5. Добавляют 200 мкл буфера для лизиса клеток, замораживают 30 минут.

6. Центрифугируют при 16000 g, 10 мин, 4 °C.

7. Переносят супернатант в новую пробирку в виде клеточного лизата.

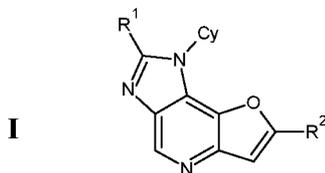
8. Выполняют процедуру ELISA в соответствии с инструкцией к набору ELISA.

В указанных исследованиях показано, что соединения согласно примерам 3, 4 и 7 селективно ингибируют ИЛ-6-индуцированное фосфорилирование STAT3, но не фосфорилирование STAT3, индуцированное ТПО, что показано ниже на основании диапазона IC50: +: >100 мкМ; ++: 20 – 100 мкМ; +++: 5 – 20 мкМ; ++++: <5 мкМ. Пример 11 также демонстрирует некоторую активность в исследовании фосфорилирования STAT3, индуцированного ТПО.

Пример	ИЛ-6	ТПО
3	++++	+
4	++++	+
7	++++	+
11	++++	++

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль; или его пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль его пролекарства; или гидрат, сольват, или полиморф перечисленного; где:

R^1 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', $N(R)C(=O)R'$, $N(R)C(=O)(O)R'$, $OC(=O)NRR'$, $C(=O)R$, $C(=O)NRR'$, $N(R)S(O)_2R'$, $S(O)_2R$ и $S(O)_2NRR'$;

R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

Sy представляет собой C_{3-7} циклоалкил, 3-7-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^3 , оксо, галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', $N(R)C(=O)R'$, $N(R)C(=O)(O)R'$, $OC(=O)NRR'$, $C(=O)R$, $C(=O)NRR'$, $N(R)S(O)_2R'$, $S(O)_2R$ и $S(O)_2NRR'$, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', $N(R)C(=O)R'$, $N(R)C(=O)(O)R'$, $OC(=O)NRR'$, $C(=O)R$, $C(=O)NRR'$, $N(R)S(O)_2R'$, $S(O)_2R$ и $S(O)_2NRR'$;

R, R' каждый независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, и CN.

2. Соединение формулы I по п. 1, где Sy представляет собой C_{5-7} циклоалкил или 5-7-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^3 , оксо,

галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', N(R)C(=O)R', N(R)C(=O)(O)R', OC(=O)NRR', C(=O)R, C(=O)NRR', N(R)S(O)₂R', S(O)₂R и S(O)₂NRR', где R³ представляет собой C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, OR, NHR, NRR', N(R)C(=O)R', N(R)C(=O)(O)R', OC(=O)NRR', C(=O)R, C(=O)NRR', N(R)S(O)₂R', S(O)₂R и S(O)₂NRR'.

3. Соединение формулы I по п. 1, где R² представляет собой H.
4. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

транс-4-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]-1H-фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]циклогексанкарбонитрила (1),

транс-4-[2-(гидроксиметил)фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]циклогексанкарбонитрила (2),

2-[*транс*-4-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]циклогексил]ацетонитрила (3),

2-[(2R,5S)-5-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (4),

3-[2-[(R)-1-гидроксиэтил]-1H-фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-1-карбоксамида (5),

(R)-4-[2-(1-гидроксиэтил)-1H-фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксамида (6),

2-[(2R,5S)-5-[2-(гидроксиметил)фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (7),

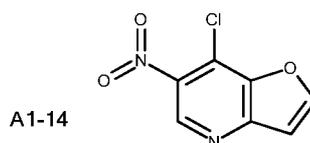
2-[(2S,5S)-5-[2-(гидроксиметил)фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (8),

2-[(2R,5S)-5-[2-этилфууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (9),

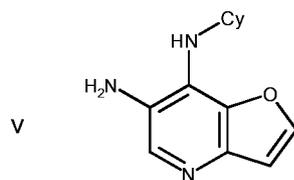
2-[(2R,5S)-5-[2-фууро[3,2-b]имидазо[4,5-d]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (10),

и

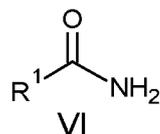
- 2-[(2*R*,5*S*)-5-[2-метилфуоро[3,2-*b*]имидазо[4,5-*d*]пиридин-1-ил]тетрагидропиран-2-ил]ацетонитрила (**11**).
5. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-4.
 6. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1-4.
 7. Способ по п. 5, где указанное заболевание опосредовано протеинкиназой Jak1.
 8. Способ по п. 5, где указанное заболевание опосредовано главным образом протеинкиназой Jak1, но также в некоторой степени протеинкиназой Jak2.
 9. Способ по любому из пп. 5-8, где указанное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение, воспалительное заболевание или нарушение, раковое или неопластическое заболевание или нарушение.
 10. Способ по п. 9, где указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.
 11. Соединение формулы **A1-14**, которое можно применять для получения соединения формулы **I** по п. 1



12. Способ получения соединения по п. 1, включающий приведение соединения формулы V:



в контакт с соединением формулы VI:

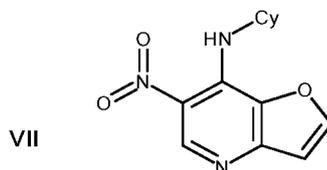


в присутствии тетрафторбората (C₁₋₆)₃-алкилоксония при достаточной температуре и в течение достаточного времени для получения соединения формулы I:



где R² представляет собой H, и R¹ и Cy имеют значения, определенные в п. 1.

13. Способ по п. 12, где указанный реагент тетрафторборат (C₁₋₆)₃-алкилоксония представляет собой тетрафторборат триэтилоксония.
14. Способ по п. 12, где указанное соединение формулы V получают способом, включающим восстановление соединения формулы VII:

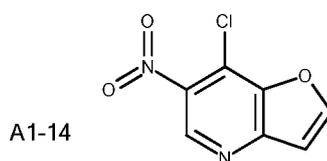


в присутствии катализатора гидрирования и газообразного водорода при достаточной температуре, достаточном давлении и в течение достаточного

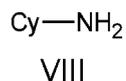
времени для получения соединения формулы V, где Су имеет значения, определенные в п. 1.

15. Способ по п. 14, где указанный катализатор гидрирования представляет собой палладий на угле.

16. Способ по п. 14, где указанное соединение формулы VII получают способом, включающим приведение соединения формулы A1-14:



в контакт с соединением формулы VIII:



в присутствии основания при достаточной температуре и в течение достаточного времени с получением соединения формулы VII, где Су имеет значения, определенные в п. 1.

17. Способ по п. 16, где основание представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.