

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392807 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.24

(22) Дата подачи заявки
2022.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/172,593

(32) 2021.04.08

(33) US

(86) PCT/US2022/017902

(87) WO 2022/216379 2022.10.13

(71) Заявитель:

КБЮРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

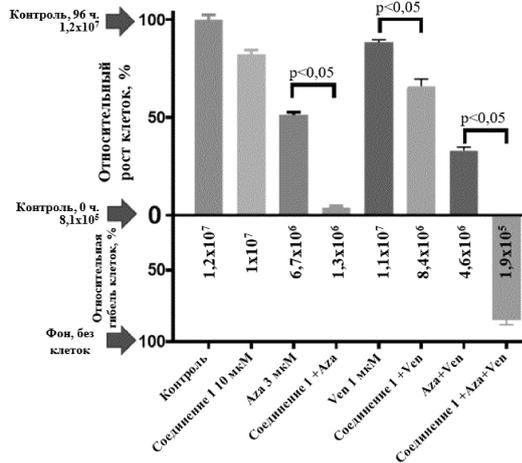
Фон Рёмелинг Райнхард, Уголков
Андрей, Мартелл Роберт (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения некоторых заболеваний и расстройств (например, рака) комбинацией ингибитора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога.

ТНР-1 (устойчивый к венетоклаксу)



A1

202392807

202392807

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579708EA/032

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США №63/172,593, поданной 8 апреля 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Киназа 4, связанная с рецептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK4), представляет собой фермент серин/треонинкиназу, который играет ключевую роль в сигнальной трансдукции посредством рецепторов Toll/IL-1 (TIR). Различные ферменты IRAK являются ключевыми компонентами в пути сигнальной трансдукции, опосредованном рецептором интерлейкина-1 (IL-1R) и Toll-подобные рецепторы (TLR) (Janssens, S, et al. *Mol. Cell.* 11, 2003, 293-302). Существует четыре члена семейства IRAK млекопитающих: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M и IRAK4. Данные белки характеризуются типичным N-концевым доменом смерти, который опосредует взаимодействие с адаптерными белками семейства MyD88 и расположенным в центре киназным доменом. Было показано, что белки IRAK, а также MyD88, играют роль в трансдукции сигналов, отличных от происходящих из рецепторов IL-1R, включая сигналы, активированные активацией рецепторов IL-18 (Kanakaraj, et al. *J. Exp. Med.* 189(7):1999, 1129-38) и рецепторов LPS (Yang, et al., *J. Immunol.* 163, 1999, 639-643). Среди четырех членов семейства IRAK млекопитающих считается, что IRAK4 представляет собой «основной IRAK». В условиях свехэкспрессии все IRAK могут опосредовать активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ) и сигнальных каскадов чувствительной к стрессу митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Тем не менее, было показано, что только IRAK-1 и IRAK4 обладают активностью активной киназы. Тогда как активность киназы IRAK-1 может быть необязательной для ее функционирования в IL-1-индуцированной активации NF-кВ (Kanakaraj et al, *J. Exp. Med.* 187(12), 1998, 2073-2079) и (Xiaoxia Li, et al. *Mol. Cell. Biol.* 19(7), 1999, 4643-4652), IRAK4 требует его активности киназы для сигнальной трансдукции (Li S, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(8), 2002, 5567-5572) и (Lye, E et al, *J. Biol. Chem.* 279(39); 2004, 40653-8). Учитывая центральную роль IRAK4 в передаче сигнала и иммунологической защите Toll-подобных/IL-1R рецепторов, ингибиторы IRAK4 рассматриваются как ценные терапевтические средства при воспалительных заболеваниях, сепсисе и аутоиммунных расстройствах (Wietek C, et al, *Mol. Interv.* 2: 2002, 212-215).

Мыши, лишённые IRAK4, жизнеспособны и демонстрируют полную отмену выработки воспалительных цитокинов в ответ на IL-1, IL-18 или LPS (Suzuki et al. *Nature*, 416(6882), 2002, 750-756). Аналогично, пациенты-люди, лишённые IRAK4, имеют сильно ослабленный иммунитет и не реагируют на данные цитокины (Medvedev et al. *J. Exp. Med.*, 198(4), 2003, 521-531 и Picard et al. *Science* 299(5615), 2003, 2076-2079). Мыши с

нокином, содержащие неактивный IRAK4, были полностью устойчивы к липополисахарид- и CpG-индуцированному шоку (Kim TW, et al. J Exp Med 204: 2007, 1025 -36) и (Kawagoe T, et al. J Exp Med 204(5): 2007, 1013-1024) и показано, что активность киназы IRAK4 необходима для производства цитокинов, активации MAPK и индукции NF-κB регулируемых генов в ответ на лиганды TLR (Koziczak-Holbro M, et al. J Biol Chem; 282(18): 2007;13552-13560). Инактивация киназы IRAK4 (IRAK4 KI) у мышей приводит к устойчивости к EAE вследствие уменьшения количества инфильтрирующих воспалительных клеток в ЦНС и снижения антигенспецифической продукции CD4+ Т-клеток, опосредованной IL-17 (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

Неходжкинская лимфома (NHL) является наиболее распространенной гематологической злокачественной опухолью у взрослых: в 2020 году в США ожидается около 78 тысяч новых случаев и 20 тысяч смертей. Молекулярная патология, вызывающая NHL, разнообразна, несмотря на то, что общей темой является чрезмерная активность сигнального пути NF-κB. Были определены конкретные молекулярные изменения, которые приводят в действие данный путь в некоторых подгруппах NHL. Например, диффузная В-крупноклеточная лимфома (далее также «DLBCL») представляет собой агрессивную лимфому, которая может возникать в лимфатических узлах или вне лимфатической системы, в желудочно-кишечном тракте, яичках, щитовидной железе, коже, молочной железе, костях или головном мозге. DLBCL представляет собой рак В-клеток, типа белых кровяных клеток, ответственных за выработку антител. Она является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы среди взрослых, ежегодная заболеваемость составляет 7-8 случаев на 100000 человек в год. Данный вид рака встречается преимущественно у пожилых людей, средний возраст диагностики составляет около 70 лет, хотя в редких случаях он может встречаться и у детей и молодых взрослых. DLBCL представляет собой агрессивную опухоль, и первым признаком данного заболевания обычно является наблюдение быстро растущего образования. Пятилетняя выживаемость составляет всего 58%. DLBCL имеет подтипы, которые названы в соответствии с их клеточным происхождением и включают зародышевый центр В-клеток (GCB) и активированные В-клетки (ABC). Они отличаются худшим прогнозом и, в некоторых случаях, требуют особых подходов к лечению.

Другим примером NHL является макроглобулинемия Вальденстрема (WM). WM представляет собой неходжкинскую лимфому, которая поражает два типа В-клеток, лимфоплазмацитоподобные клетки и плазматические клетки. WM характеризуется высоким уровнем антител в кровотоке, иммуноглобулина М (IgM), который вырабатывается и секретируется клетками, вовлеченными в болезнь. WM представляет собой редкое заболевание, в США ежегодно регистрируется всего около 1500 случаев. Не существует единого общепринятого способа лечения WM и заметного расхождения клинических результатов вследствие пробелов в знаниях о молекулярной основе заболевания. Процент пациентов с объективным ответом является высоким (более 80%), но проценты пациентов

с полным объективным ответом являются низкими (0-15%).

Другие типы неходжкинских лимфом включают лимфому мантийных клеток (MCL), лимфому маргинальной зоны (MZL), фолликулярную лимфому (FL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому ЦНС и лимфому яичек. Неходжкинская лимфома может быть вызвана различными факторами, такими как инфекционные агенты (вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита С и вирус Т-клеточного лейкоза человека), лучевая и химиотерапия, а также аутоиммунные заболевания. В качестве группы, неходжкинская лимфома поражает 2,1% населения США в течение их жизни. Процент людей, выживающих в течение пяти лет после постановки диагноза, составляет 71%.

В связи с вышесказанным, существует явная и неудовлетворенная потребность в дополнительных способах терапии для лечения рака и других заболеваний, связанных с IRAK4.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и аналога нуклеозида.

В другом аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и аналога нуклеозида.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1А показана эффективность некоторых видов терапии в устойчивой к венетоклаксу клеточной линии ТНР-1. Клетки непрерывно обрабатывали клинически значимой концентрацией лекарственного средства в течение 96 ч. Относительную жизнеспособность клеток определяли посредством анализа CellTiter Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) в 0 и 96 ч в соответствии с инструкцией производителя. Все значения представлены в виде среднего \pm СП. Данные по определению жизнеспособности клеток анализировали с использованием одностороннего ANOVA. Р-значения менее 0,05 считались значительными. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism 8.0. Комбинация соединения 1, азацитидина и венетоклакса показала синергетическую эффективность.

На фиг. 1В показана эффективность некоторых видов терапии в устойчивой к азацитидину клеточной линии ОСИ-AML2. Клетки непрерывно обрабатывали клинически значимой концентрацией лекарственного средства в течение 96 ч. Относительную жизнеспособность клеток определяли посредством анализа CellTiter Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) в 0 и 96 ч в соответствии с инструкцией производителя. Все значения представлены в виде среднего \pm СП. Данные по определению жизнеспособности клеток анализировали с использованием одностороннего ANOVA. Р-значения менее 0,05 считались значительными. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism 8.0. Комбинация соединения 1, азацитидина и венетоклакса

показала синергетическую эффективность.

Подробное описание сущности изобретения

IL-1R-ассоциированная киназа 4 (IRAK4) представляет собой серин/треониновую киназу, являющуюся ключевым компонентом комплекса myddosome. Myddosome, ключевой компонент системы врожденного иммунитета, передает внутриклеточные сигналы от IL-1R и Toll-подобных рецепторов (TLR), что приводит к активации NFκB. Данный путь также является онкогенным при ряде злокачественных новообразований. В более чем 90% случаев WM встречается распространенная активирующая миссенс-мутация в адаптерном белке миелоидной дифференцировки первичного ответа 88 (MYD88), при которой лейцин заменяется на пролин в положении 265 (L265P), что приводит к неконтролируемой пролиферации. MYD88 состоит из домена смерти на N-конце, промежуточного линкерного домена и домена рецептора Toll/интерлейкина-1 на C-конце (Фиг. 2). Передача сигнала от Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов семейства интерлейкина 1 (IL-1R) происходит через MYD88. MYD88 участвует в сборке и активации IL-1R-ассоциированной киназы 4 (IRAK4), которая стимулирует NF-κB-опосредованные антиапоптотические сигнальные каскады. IL-1R-ассоциированная киназа 1 (IRAK1) рекрутируется MYD88 посредством прямого взаимодействия с IRAK4, наиболее проксимальной IRAK. Активация IRAK1 в конечном итоге приводит к образованию TRAF6-TAK1-IKK (фактор некроза опухоли, ассоциированный с рецептором 6-трансформирующего фактора роста бета-активируемой 1-кВ-киназы), активации пути NF-κB и повышению выживаемости клеток.

Онкогенная передача сигнала передается посредством myddosome, для активации которой требуется IRAK4. TLR широко экспрессируются на опухолевых клетках, регулируя их рост и другие функции. MYD88 представляет собой известный онкоген, мутирующий в ряде злокачественных опухолей и требующий IRAK4. Известно, что длинная форма IRAK4 (IRAK4-L) сама по себе является онкогенной при AML и MDS, причем более чем в половине случаев наблюдается сверхэкспрессия IRAK4-L. Соединение 1 является первым клиническим кандидатом, нацеленным на IRAK4, который оценивают у онкологических больных, и в настоящем документе раскрывается доказательство того, что нацеливание на IRAK4 приводит к противораковой активности у пациента.

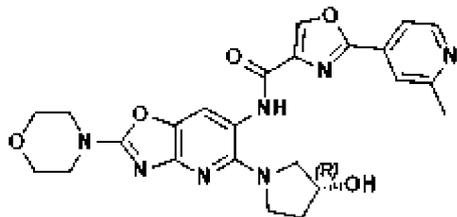
В одном аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и аналога нуклеозида.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способы включают совместное введение субъекту ингибитора IRAK4, ингибитора BCL-2 и аналога нуклеозида.

В другом аспекте в настоящем раскрытии представлены способы лечения рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и аналога нуклеозида.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способы включают совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 и аналога нуклеозида.

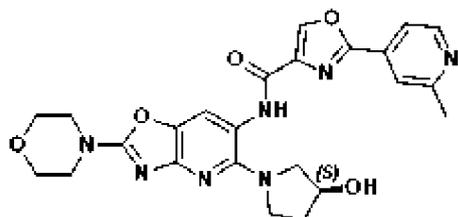
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4



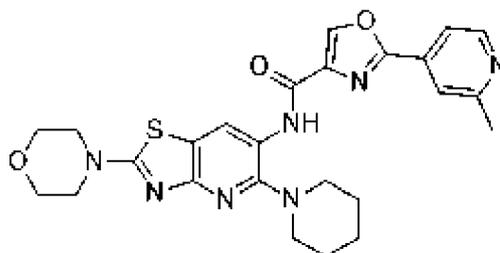
представляет собой

. В других предпочтительных

вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой



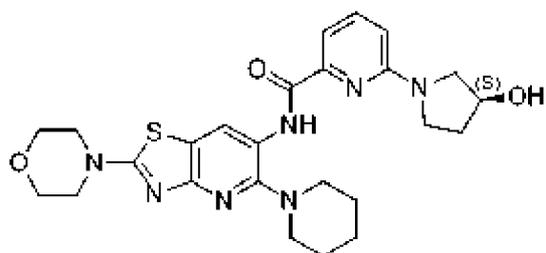
. В других предпочтительных вариантах осуществления



ингибитор IRAK4 представляет собой

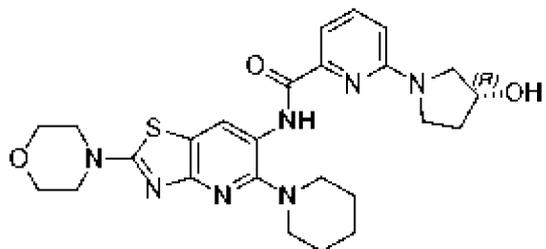
. В других

предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой



. В других предпочтительных вариантах

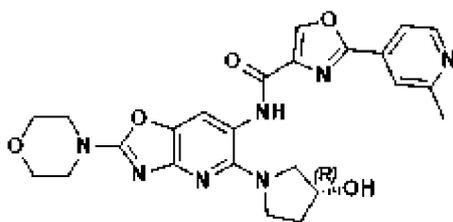
осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления нуклеозидный аналог представляет собой азациитидин.

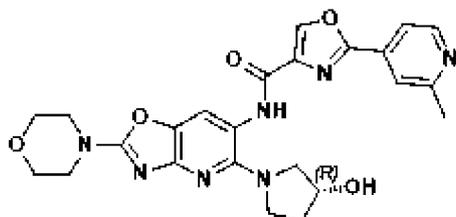
В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления ингибитор



IRAK4 представляет собой

ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс; и нуклеозидный аналог представляет собой азацитидин.

В других особенно предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4

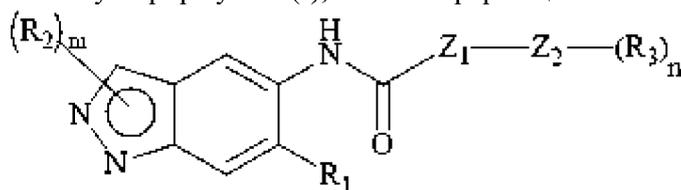


представляет собой

нуклеозидный аналог представляет собой азацитидин.

Ингибиторы IRAK4 по настоящему раскрытию

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или прямую связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$, или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксилалкил, amino, aminoалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем заместитель в каждом случае представляет собой независимо галоген, алкокси, гидроксил, гидроксилалкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксилалкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил; и

«m» и «n» независимо равны 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой 5- или 6-членный необязательно замещенный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; причем необязательный заместитель представляет собой алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 выбран из следующих: тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 выбран из следующих: пиридил, оксазолил и фуранил; причем пиридинильная группа необязательно замещена алкилом; в частности, алкил представляет собой метил.

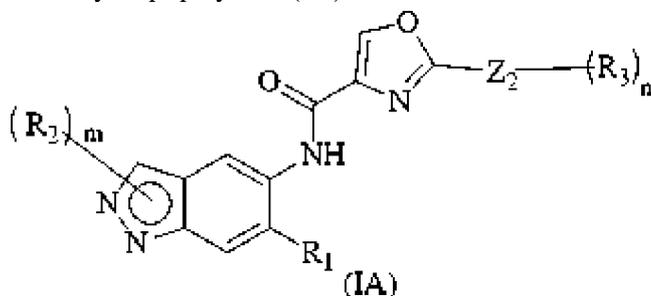
В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из следующих: тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил или пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, выбранный из следующих: азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил или 1,4-диоксанил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил или пирролидинил.

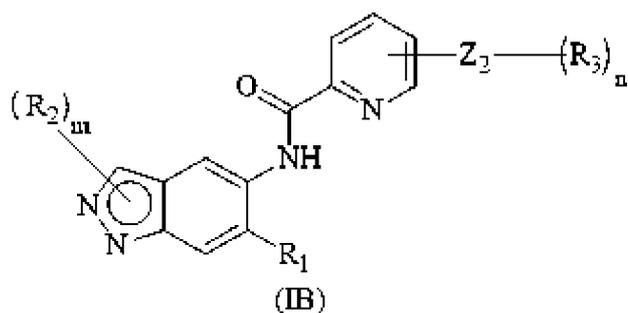
В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой прямую связь.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IA):



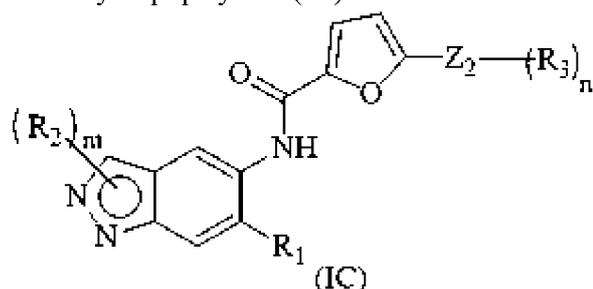
или ее фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IB):

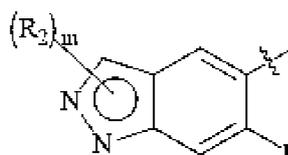


или ее фармацевтически приемлемой солью.

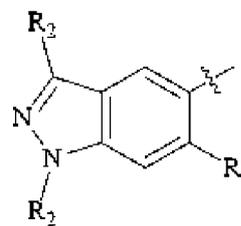
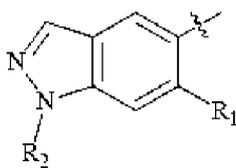
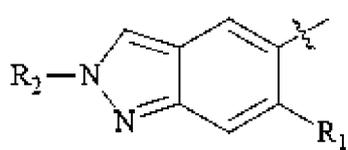
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IC):



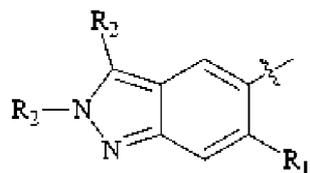
или ее фармацевтически приемлемой солью.



В некоторых вариантах осуществления представляет собой



или



В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксилалкил, amino, aminoалкил, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}$ -алкил, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O-алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O-алкил})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил; причем

заместитель представляет собой амино, галоген, гидроксил, гидроксильный алкил, аминоалкил, -OSO-CH₂-O-алкил, -OP(O)(O-алкил)₂ или -CH₂-OP(O)(O-алкил)₂.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой необязательно замещенный пиперидинил; причем заместитель представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой необязательно замещенный фенил; причем заместитель представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой циклопропил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой -NR_aR_b; R_a представляет собой водород; R_b представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; причем заместитель представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой циано.

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил; причем заместитель представляет собой алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, -NR_aR_b, гидроксил или гидроксильный алкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил или -SO₂-алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z₁ представляет собой необязательно замещенный пиридил; кольцо Z₂ представляет собой пиридил, пирозолил, пирролидинил или прямую связь; R₁ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: циклопропил, пиперидинил, морфолинил или пирролидинил; R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил; R₃ представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, -NR_aR_b, гидроксил или гидроксильный алкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород или гидроксильный алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z₁ представляет собой оксазолил; Z₂ представляет собой пиридил, пирозолил или пирролидинил; R₁ представляет собой циано, -NR_aR_b или необязательно замещенную группу, выбранную из следующих: циклопропил, циклогексил, фенил, азетидинил, пиперидинил, морфолинил или пирролидинил; R₂ представляет собой необязательно замещенный алкил или циклоалкил; R₃ представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, -NR_aR_b, гидроксил или гидроксильный алкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил, -SO₂-алкил или необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой -NR_aR_b; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксильный алкил, -SO₂-алкил или необязательно замещенный циклоалкил; причем необязательный заместитель представляет собой гидроксил;

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой следующее:

N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-метил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-циано-2-циклопентил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат;
N-(6-(3-фторфенил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
6'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорид;
2'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
2-(2-хлорпиперидин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(1-циклопентил-6-циклопропил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-бром-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-хлор-5-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил) оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-3-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорид;
5-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(1-циклопропил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамида 2,2,2-трифторацетат;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;

N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1,6-дициклопропил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(R)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(R)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-((2-гидроксипропил)амино)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азетидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-метил-6-(пирролидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пирролидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(азепан-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азепан-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;

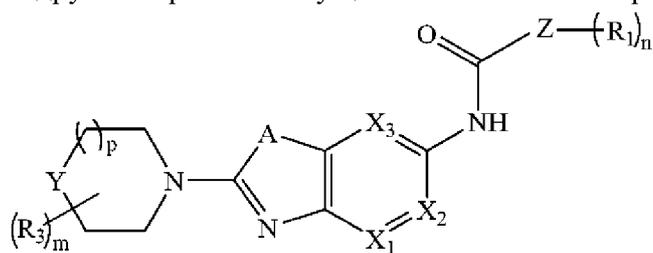
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;

2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(R)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
1-(1,3-диметил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ила 2-метоксиацетат;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-(2-гидоксиэтил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
диэтил (1-(1-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)фосфат; и
диэтил((1-(2-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо)-2H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)метил)фосфат;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представлен формулой (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

X_1 и X_3 независимо представляют собой CH или N; X_2 представляет собой CR_2 или N; при условии, что один и не более одного из X_1 , X_2 или X_3 представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой $-CH_2-$ или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно

замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксипалкил или $-NR_aR_b$;

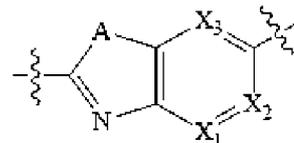
R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или $-NR_aR_b$; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R_3 в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

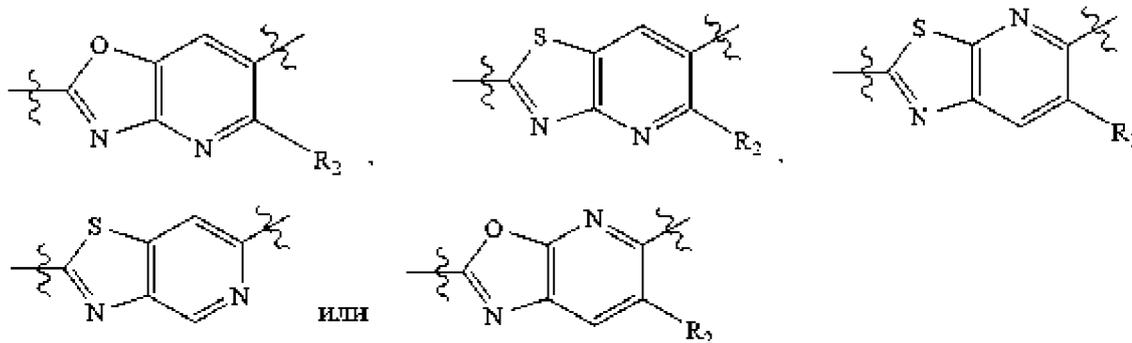
R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и

«p» равняется 0 или 1.



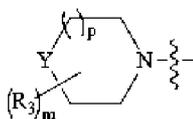
В некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой



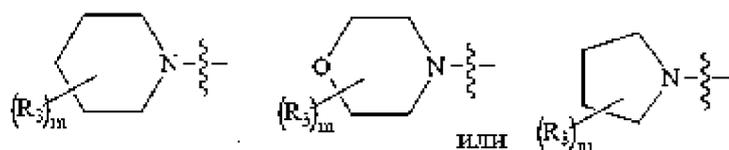
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротифенил или дигидропиранил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксидом, гидроксипалкилом или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

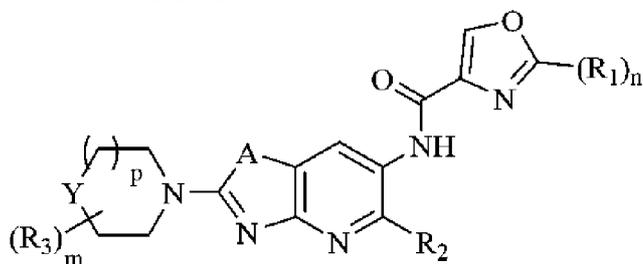
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой фенил, оксазолил, фуранил, тиенил или пиридил; каждый из которых необязательно замещен одним или более R_1 .



В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой



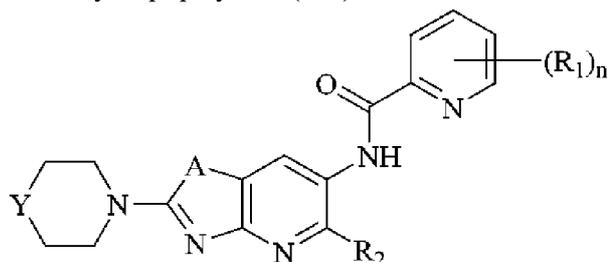
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (OIA):



(IIA)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

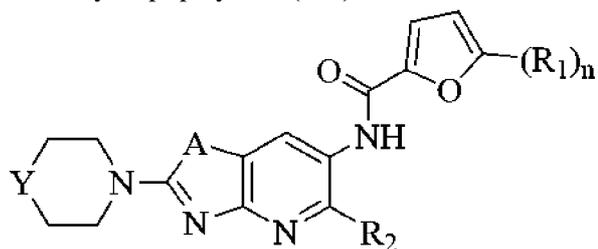
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IIВ):



(IIВ)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IIС):



(IIС)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O или CH₂.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксилалкил или -NR_aR_b, R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой пиридил, пиазолил,

пирролидинил или пиперидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, азетидинил, пиразолил, фуранил, пиридил, азепанил или азабицикло[3.2.1]октанил; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный арил; причем заместитель представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный фенил; причем заместитель представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $-NR_aR_b$; причем R_a и R_b независимо представляют собой водород или гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $-NR_aR_b$; причем R_a и R_b независимо представляют собой водород или пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой O или S ; Y представляет собой $-CH_2-$ или O ; R_1 представляет собой галоген, пиридил, пиразолил, пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород или алкил.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой O или S ; Y представляет собой $-CH_2-$ или O ; R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; R_a и R_b независимо представляют собой водород; R_2 представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил; R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления 'p' равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 0 или 2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 выбран из следующих:

б'-амино-N-(2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
б'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
б'-амино-N-(2-морфолинооксазол[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
б'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
б'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
б'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-

ил)бензамид;
2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-диморфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорид;

6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолино)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид

N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

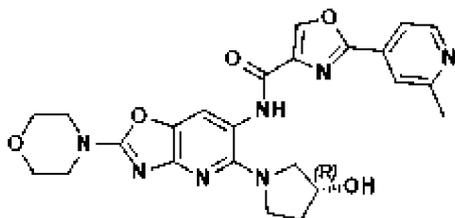
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид; и

N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор IRAK4

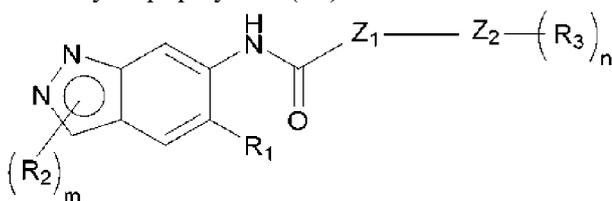


представляет собой

(т. е., соединение 1) или его

фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой amino, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

m в каждом случае равняется 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой циклоалкил, арил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо в каждом случае выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, циклоалкила или NR_aR_b .

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил; причем необязательный заместитель представляет собой алкил или циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил, пиразолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и пиразолопиримидил; каждый из которых необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил или пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой пиридил или оксазолил; причем оксазолильная группа необязательно замещена алкилом; в частности, алкил представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой циклоалкил, арил или гетероциклил.

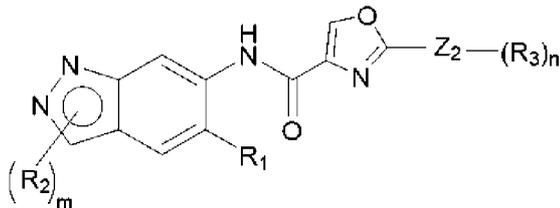
В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой циклоалкил, арил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, алкоксила, циклоалкила, $-NR_aR_b$ или циклоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой азетидинил, оксетанил, фуранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридил, тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолидинил, имидазолил, тиадиазолил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиазолил, пирролидинил, оксазолидинил, пиазолидинил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил пирролопиридил или пиазолопиримидил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиридил, пиперазинил, пиримидил, пирролидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридил, пиперидинил, пиазолопиримидил или пирролопиридил.

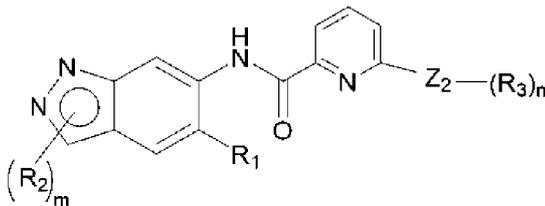
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IIIА):



(IIIА)

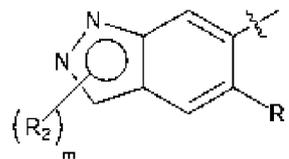
или ее фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (IIIВ):



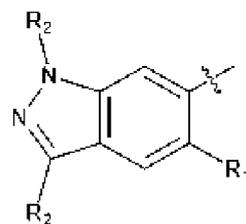
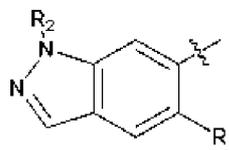
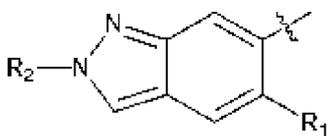
(IIIВ)

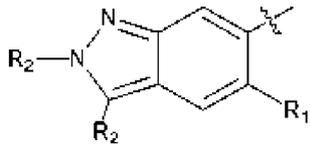
или его фармацевтически приемлемой солью.



В некоторых вариантах осуществления группа _____ представляет

_____ собой _____, _____, _____ или _____





В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиридил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления Z_2 представляет собой пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридил, пиримидил или пиразолопиридил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, amino, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах осуществления представленные способы включают соединение формулы (III) или фармацевтически приемлемую соль, причем R_1 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, арилалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо для каждого случая выбранными из гидрокси, галогена, алкила или гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой гетероциклил; необязательно замещенный галогеном, гидроксилем или гидроксиалкилом.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный гидроксилем.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный гидроксилем.

В некоторых вариантах осуществления R_2 в каждом случае представляет собой amino, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо для каждого случая выбранными из алкила, циклоалкила или гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил, предпочтительно метил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, предпочтительно циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 в каждом случае представляет собой

гидроксигруппа, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$; причем R_a представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; и R_b представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, гидроксиалкил или $-SO_2$ -алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой необязательно замещенный пиридил; Z_2 представляет собой пирролидинил; R_1 представляет собой необязательно замещенные группы, выбранные из пиперидинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил; R_3 представляет собой галоген, алкил, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксиалкил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород или гидроксиалкил.

В некоторых вариантах осуществления Z_1 представляет собой оксазолил; Z_2 представляет собой пиридил, пиримидил или пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиридил, пиперазинил, пирролопиридил; R_1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила или пирролидинила; R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил или циклопропил; R_3 представляет собой галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклопропил; R_a представляет собой водород или алкил; и R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксиалкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления 'm' равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления 'n' равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 выбран из следующих:

N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамид
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамид;

N-(5-(4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-этилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид; и
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 представляет собой PF-06650833, BAY1830839, BAY1834845, R835, GS-5718 или ND-2158.

Ингибитор IRAK4 (например, соединение 1) можно вводить в любом количестве или любым способом, вызывающими у испытуемого необходимую реакцию. Например, 100-400 мг ингибитора IRAK4 можно вводить субъекту два раза в сутки или 200-1000 мг ингибитора IRAK4 можно вводить субъекту один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления 100-400 мг ингибитора IRAK4 вводят субъекту два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления 200-400 мг ингибитора IRAK4 вводят субъекту два раза в сутки. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления 250-350 мг ингибитора IRAK4 вводят субъекту два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг ингибитора IRAK4 вводят субъекту два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления около 50 мг ингибитора IRAK4 вводят субъекту два раза в сутки. В других

Деструкторы IRAK4 по настоящему раскрытию

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение деструктора IRAK4. В некоторых вариантах осуществления деструктор IRAK4 представляет собой КТ-474, KYM-001 или IRAKMiD. В некоторых вариантах осуществления деструктор IRAK4 представляет собой деструктор IRAK4, раскрытый в заявке на патент США № 2019/0151295 A1, WO 2019/133531 A1, WO 2020/113233 A1 и WO 2021/011868 A1, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы BCL-2 по настоящему раскрытию

Комбинации, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы в сочетании с любым ингибитором BCL-2. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклак. В некоторых вариантах осуществления 400 мг венетоклакса вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления венетоклак вводят перорально.

Нуклеозидные аналоги по настоящему раскрытию

Комбинации, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы в сочетании с любым нуклеозидным аналогом. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный аналог представляет собой аналог цитидина. В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный аналог представляет собой азациитидин, децитабин, цитарабин, гемцитабин, 5'-деокси-5-фторуридин, флударабин, кладрибин, троксацитабин или клофарабин. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления нуклеозидный аналог представляет собой азациитидин. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят в дозе 75 мг/м² ежедневно. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят в дозе 100 мг/м² ежедневно. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят подкожно. В других вариантах осуществления азациитидин вводят в дозе 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления азациитидин вводят перорально.

Виды рака по настоящему раскрытию

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, такую как лейкоз или лимфома, например, неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому

высокой степени (HGBL), лимфоплазмацитарную лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (например, AML). В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой первичный AML. В других вариантах осуществления AML представляет собой вторичный AML. В некоторых вариантах осуществления AML устойчив к лечению ингибитором связанной с *fms* рецепторной тирозинкиназы 3 (FLT3). В некоторых вариантах осуществления AML связан с мутацией в киназе FLT3. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой дублирование внутреннего тандема (ITD). В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию D835H, D835V, D835Y, K663Q, N841L или F691L. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию D835Y. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (MDS). В некоторых вариантах осуществления MDS имеет высокую степень. В других вариантах осуществления MDS имеет низкую степень. В некоторых вариантах осуществления MDS имеет высокий риск. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления CLL представляет собой CLL с высоким риском. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой фолликулярную лимфому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой подобную активированным В-клеткам (ABC) DLBCL. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой подобную зародышевым центрам В-клеток (GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является экстранодальной. В некоторых вариантах осуществления DLBCL представляет собой экстранодальную лимфому ноги, экстранодальную лимфому яичка или экстранодальную лимфому неуточненного типа (NOS). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой мантийноклеточную лимфому. В следующих вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления DLBCL или WM характеризуются мутацией L265P в MYD88. В других

вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Беркитта. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой экскранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны. В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфоплазмацитарную лимфому (LPL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфома ЦНС. В других вариантах осуществления лимфома ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL). В других вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому MALT. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, могут быть рецидивирующими или рефрактерными. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли, описанные выше, устойчивы к лечению ингибитором ВТК в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные опухоли устойчивы к лечению ибрутинибом, акалбрутинибом, занубрутинибом, эвобрутинибом, ONO-4059, спебрутинибом или HM7 1224. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль устойчива к лечению ибрутинибом.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из следующих: рак головного мозга, рак почки, рак печени, рак желудка, рак полового члена, рак влагалища, рак яичника, гастральный рак, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак шейки матки, эпидермальный рак, рак предстательной железы, рак головы или шеи. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных таких вариантах осуществления рак может быть рецидивирующим или рефрактерным.

Комбинации, раскрытые в настоящем документе, можно применять в качестве терапевтического средства первой линии или их можно вводить пациентам, которым не удалось достичь ответа, либо частичного, либо полного, с использованием одного или более предшествующих противораковых терапевтических средств или

противовоспалительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал одно противораковое терапевтическое средство. В других вариантах осуществления пациент ранее получал два противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал три противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал четыре противораковых терапевтических средства. В других вариантах осуществления пациент ранее получал пять противораковых терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно противораковое терапевтическое средство выбрано из антитела к CD20, азотистого иприта, стероида, аналога пурина, ингибитора ДНК-топоизомеразы, интеркалятора ДНК, ингибитора тубулина, ингибитора BCL-2, ингибитора протеасомы, ингибитора Toll-подобных рецепторов, ингибитора киназы, ингибитора киназы SRC, ингибитора киназы PI3K, ингибитора ВТК, ингибитора глутаминазы, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и метилирующего средства; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство выбрано из ибрутиниба, ритуксимаба, бендамустина, бортезомиба, дексаметазона, хлорамбуцила, кладрибина, циклофосамида, доксорубицина, винкристина, венетоклакса, ифосфамида, преднизона, опрозомеиба, иксазомиба, акалабрутиниба, занубрутиниба, IMO-08400, идедалисиба, умбреласиба, CB-839, флударабина и талидомида; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ибрутиниб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бендамустин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой бортезомиб, ритуксимаб и дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления хлорамбуцил. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой кладрибин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (т.е. CHOP-R). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосамид, преднизон и ритуксимаб (т.е. CPR). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой

флударабин. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство содержит ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид и дексаметазон (т.е. RCD). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой талидомид и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (т.е. R-CyVorD). В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой гипометилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал по меньшей мере 6 циклов гипометилирующего средства. В некоторых вариантах осуществления противораковое терапевтическое средство представляет собой комбинацию любого из указанного выше, например, субъект может вначале получать ритуксимаб, а затем позже получать комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида и дексаметазона (т.е. RCD).

Субъект также мог получать или были подготовлены к другим, нехимиотерапевтическим терапевтическим средствам, таким как оперативное вмешательство, облучение или трансплантация костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал химиомобилизационную терапию этопозидом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию аутологичных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию аллогенных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал трансплантацию гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан (т.е. обеспечение требуемых параметров BEAM). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал повторную индукционную терапию.

Субъект также мог ранее демонстрировать благоприятный исход после предыдущих способов лечения и только позднее потребовалось дополнительное лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал хорошего частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее достигал полного ответа. В

некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак является рефракторным.

Субъект также может иметь изначальную или развившуюся одну или более генетических мутаций, которые делают рак субъекта более или менее устойчивым к терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в RICTOR. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию N1065S в RICTOR. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию в MYD88. В определенных еще более предпочтительных вариантах осуществления субъект имеет мутацию L265P в MYD88. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию в TET2. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет мутации в CXCR4. В других вариантах осуществления субъект имеет мутацию в CXCR4. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует раннее прогрессирование. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал ингибитор ВТК.

В некоторых вариантах осуществления после введения комбинаций субъект достигает частичного ответа. В некоторых вариантах осуществления после введения комбинаций субъект достигает хорошего частичного ответа. В других вариантах осуществления после введения комбинаций субъект достигает полного ответа. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает частичного ответа в течение 7 суток получения комбинаций. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает хорошего частичного ответа в течение 7 суток получения комбинаций. В некоторых вариантах осуществления субъект достигает частичного ответа в течение 7 суток получения комбинаций. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли у субъекта снижается на около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 5%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 10%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 15%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 20%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 25%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 30%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 35%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 40%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 45%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 50%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 55%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 60%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 65%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 70%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 80%. В некоторых вариантах

осуществления объем опухоли субъекта снижается на 85%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 90%. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли субъекта снижается на 95%.

Способы введения

Ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог можно вводить несколькими способами. Например, ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог можно вводить одновременно.

В других вариантах осуществления первым можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, вторым ингибитор BCL-2, а третьим нуклеозидный аналог.

В других вариантах осуществления первым можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, третьим ингибитор BCL-2, а вторым нуклеозидный аналог. В других вариантах осуществления вторым можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, первым ингибитор BCL-2, а третьим нуклеозидный аналог. В других вариантах осуществления вторым можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, третьим ингибитор BCL-2, а первым нуклеозидный аналог. В других вариантах осуществления третьим можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, первым ингибитор BCL-2, а вторым нуклеозидный аналог. В других вариантах осуществления третьим можно вводить ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, вторым ингибитор BCL-2, а первым нуклеозидный аналог. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят одновременно. В других вариантах осуществления первым можно вводить ингибитор IRAK4, третьим ингибитор BCL-2, а вторым нуклеозидный аналог. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 можно вводить вторым, первым ингибитор BCL-2, а нуклеозидный аналог третьим. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 можно вводить вторым, ингибитор BCL-2 третьим, а нуклеозидный аналог первым. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 можно вводить третьим, ингибитор BCL-2 первым, а нуклеозидный аналог - вторым. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 можно вводить третьим, ингибитор BCL-2 - вторым, а нуклеозидный аналог первым. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят одновременно. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят одновременно. В других вариантах осуществления ингибитор IRAK4 и

нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему раскрытию могут применяться для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления изобретения индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обеспечивают преодолевающий перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или практически не содержит пирогенов. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильный препарат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как лосьон, крем или мазь.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут быть самоэмульгирующей системой доставки лекарств или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение

изобретения. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Фраза «фармацевтически приемлемый» применяется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№

6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитированных в них патентах.

Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, который лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат

натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции могут также необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают

фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в

данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрικοжную, внутривбрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования

микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразие биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать для получения активного ингредиента, эффективного для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого(ых) соединения(й), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемыми конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Обычно считается, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола,

возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, помимо прочего, тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения средства. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный сюда посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей; и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки; птицы; и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения изобретения могут вводиться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа.

Настоящее описание включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамин, N-метилглюкамина, гидрамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по настоящему изобретению включают без ограничения соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах предполагаемые соли по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной

кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, 1-аскорбиновой кислоты, 1-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфонокислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, d-глюкогептоновой кислоты, d-глюконовой кислоты, d-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изомасляной кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, 1-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, 1-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, 1-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и тому подобное. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю получения или кристаллизации, или дополнительный к такому растворителю.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Определения

Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, применяемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими способами, методиками культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными в данном документе, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например “Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые в данном документе, если здесь не указано иное, используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущественную силу.

Термин «средство» используется в данном документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как клетки или ткани бактерий, растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают в себя, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов ингибировать AR или способствовать деградации AR может сделать их пригодными в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях настоящего изобретения.

«Пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (включая коров, свиней и т. д.), домашние животные (например, собак, кошек и т. д.) и

грызуны (например, мышей и крыс).

«Лечение» состояния или пациента означает принятие мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желательные клинические результаты могут включать, но не ограничиваются ими, ослабление или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

Термин «предотвращение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении состояния, такого как местное рецидивирование (например, боль), заболевания, такого как рак, синдромного комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композицию. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение по сравнению с нелеченной контрольной популяцией, и/или задержку появления выявляемых раковых образований в леченной популяции по сравнению с нелеченными контрольными популяциями, например, статистически и/или клинически значимым количеством.

«Применение» или «введение» вещества, соединения или агента субъекту может быть осуществлено с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутривожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь), интраназально (путем ингаляции), внутриспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В определенных вариантах осуществления соединение или средство вводят перорально, например, субъекту

посредством приема внутрь. В определенных вариантах осуществления перорально вводимое соединение или средство находится в составе с пролонгированным или замедленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

В контексте настоящего документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических средств, так что второе средство вводят, в то время как ранее введенное терапевтическое средство все еще эффективно в организме (например, два средства являются одновременно эффективными в организме пациента, что может включать синергическое действие двух средств). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одном и том же составе, либо в отдельных составах, одновременно или последовательно. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой лекарственное средство или агент, которые при введении субъекту будут иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или несколько введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от характера и степени тяжести состояния, подвергаемого лечению, такого как рак или MDS. Специалист может легко определять эффективное количество для данной ситуации путем рутинных экспериментов.

В контексте данного документа «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после этого событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда происходит событие или обстоятельство, а также случаи, в которых этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещенным, и к таковому, где алкил не замещен.

Понятно, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом с обычной квалификацией в данной области техники для получения химически стабильных соединений, которые можно легко синтезировать методами, известными в данной области техники, а также указанными способами ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, понятно, что эти множественные группы могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, при условии, что в результате получается стабильная структура.

В контексте данного документа термин «необязательно замещенный» относится к замене от одного до шести водородных радикалов в данной структуре радикалом

указанного заместителя, включая без ограничения гидроксил, гидроксиалкил, алкокси, галоген, алкил, нитро, силил, ацил, ацилокси, арил, циклоалкил, гетероциклил, амино, аминоалкил, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-\text{OSO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{алкил}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{алкил})_2$. Предпочтительно «необязательно замещенный» относится к замене от одного до четырех водородных радикалов в данной структуре заместителями, упомянутыми выше. Более предпочтительно от одного до трех водородных радикалов заменяют заместителями, как указано выше. Следует понимать, что заместитель может быть дополнительно замещен.

Термин «алкил», как он используется в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь ими, C_1 - C_{10} алкильные группы с неразветвленной цепью или C_1 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно термин «алкильная» группа относится к C_1 - C_6 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно термин «алкильная» группа относится к C_1 - C_4 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_1 - C_4 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры «алкила» включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})-$, предпочтительно алкил $\text{C}(\text{O})-$.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, предпочтительно алкил $\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Характерные алкокси группы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил- O -алкил.

Термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C_{1-30} для неразветвленных цепей, C_{3-30} для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или менее.

Кроме того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле

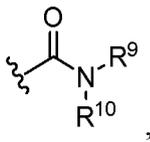
изобретения, предназначен для включения как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород в одном или более атомах углерода углеводородной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. п.

Термин «C_{x-y}» или «C_x-C_y», когда он используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C₀ алкил представляет собой водород, где группа находится в концевом положении связи, если она внутренняя. C₁₋₆ алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Термин «алкиламино», используемый в настоящем документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

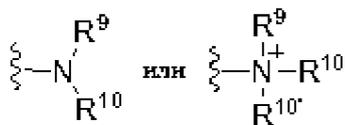
Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-

Термин «амид» в контексте данного документа относится к группе



где R⁹ и R¹⁰ каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



где R⁹, R¹⁰ и R^{10'}, каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R⁹ и R¹⁰, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

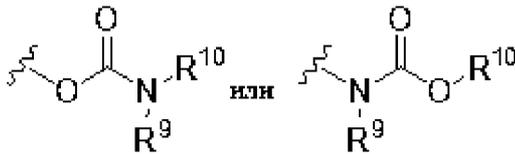
Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил» в контексте данного документа включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное

кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома по соседству с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоциклического. Типовые «карбоциклы» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типовые конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любой одной или более позициях, способных нести атом водорода.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является признанным в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-$.

Термин «карбокиси» в контексте данного документа относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин «циклоалкил» включает замещенные или незамещенные неароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 4-8-членные кольца, более предпочтительно 4-6-членные кольца. Термин «циклоалкил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец представляет собой циклоалкил и заместитель (например, R¹⁰⁰) прикреплен к циклоалкильному кольцу, например, другие циклоалкильные кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин, дензодиоксан, тетрагидрохинолин и т. п.

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе -C(O)OR⁹, где R⁹ представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир» в контексте данного документа относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, причем кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Термин «гетероатом» в контексте данного документа означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно от 3- до 10-членным кольцам, более предпочтительно от 3- до 7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» включают также полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин «гидрокарбил» в контексте данного документа относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и, как правило, имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель =O на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) нет. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, где в заместителе имеется десять или меньше атомов, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления заместители ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси по определению в данном документе представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, присутствуют ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как, опять же, гидроксикал и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для

фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещенными, если это необходимо.

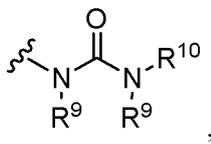
Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Используемый здесь термин «сложный тиозэфир» относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$

где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Термин «сложный тиозэфир» в контексте данного документа эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» включает в себя ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клеток), а также усиление функции или активности.

Фраза «фармацевтически приемлемый» признана в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления термин включает композиции, вспомогательные вещества, адъюванты, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» или «соль» используется в настоящем документе для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит для лечения пациентов или совместима с ним.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой I. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная,

лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как *p*-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы моно- или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или практически безводной форме. Как правило, кислотнo-аддитивные соли соединений формулы I более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободного основания. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области. Другие фармацевтически приемлемые соли, например, оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений формулы I для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания», как он используется в настоящем документе, означает любую нетоксичную соль присоединения органического или неорганического основания любых кислотных соединений, представленных формулой I, или любых их промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области техники.

Многие из соединений, полезных в способах и композициях данного описания, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в конфигурации R или S, указанные обозначения R и S используются в соответствии с правилами, описанными в *Pure Appl. Chem.* (1976), 45, 11-30. В описании рассматриваются все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). Смотрите, например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (*zusammen*, вместе) или E (*entgegen*, напротив) изомеров. В каждом случае описание включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя они явно не указаны в формулах, описанных в настоящем документе, предназначены для включения в объем настоящего описания.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизуется или окисляется, в хозяине после введения с образованием соединения по настоящему изобретению (например, соединений формулы I). Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, которые имеют биологически лабильные или расщепляемые (защитные)

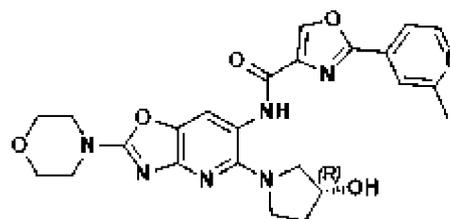
группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые можно окислять, восстанавливать, аминировать, дезаминировать, гидроксिलировать, дегидроксिलировать, гидролизовать, дегидролизировать, алкилировать, дезалкилировать, ацилировать, дезацилировать, фосфорилировать или дефосфорилировать для получения активного соединения. Примеры пролекарств, использующих сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически лабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США №№ 6,875,751, 7,585,851 и 7,964,580, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства по настоящему изобретению метаболизируются с образованием соединения формулы I. Настоящее описание включает в свой объем пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Обычные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, пригодный для приготовления лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Используемые здесь термины «Log растворимости», «LogS» или «logS» используются в данной области для количественного определения растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде значительно влияет на его характеристики всасывания и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохой абсорбцией. Значение LogS представляет собой логарифм с отделенной единицей (основание 10) растворимости, измеренной в моль/литр.

Термин «частичный ответ», используемый в настоящем документе, означает объективный ответ по меньшей мере в одном органе или ткани субъекта без признаков прогрессирования в других местах. Например, частичный ответ может означать уменьшение состояния болезни (например, объема опухоли) на 50% или более.

Термин «полный ответ», используемый в настоящем документе, означает полное исчезновение измеряемых признаков заболевания у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления полный ответ может означать полное измеряемое исчезновение рака у субъекта. В других вариантах осуществления полный ответ может означать полное измеримое исчезновение симптомов заболевания (например, количество цитокинов у пациента может вернуться к норме).



Термин «соединение 1» относится к

Примеры

Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Иллюстративное лечение рака комбинацией ингибитора IRAK-4, ингибитора Vcl-2 и нуклеозидного аналога

Материалы и способы

Анализ жизнеспособности клеток CellTiter Glo использовали для оценки противоопухолевых эффектов соединения 1 в сочетании с препаратами SOC для AML даунорубицином, Ara-C, децитабином, азацитидином и венетоклаксом в клеточных линиях AML FLT3-WT TNP-1, F-36P, OCI-AML2 и GDM-1. GI₅₀ (концентрация для 50% максимального ингибирования клеточной пролиферации) определяли для каждого препарата в клеточных линиях AML. Либо GI₅₀ (ниже пиковой концентрации в плазме), либо пиковую концентрацию в плазме (если GI₅₀ был выше пиковой концентрации в плазме) каждого лекарственного средства использовали в качестве клинически значимой концентрации для комбинированных экспериментов.

Результаты

Клеточные линии TNP-1 и F-36P были идентифицированы как устойчивые к клинически значимым концентрациям венетоклакса, тогда как клеточная линия OCI-AML2 была устойчива к обработке азацитидином (таблица 1). Синергический эффект объединения соединения 1 с Ara-C наблюдали в клеточной линии TNP-1. Было обнаружено, что соединение 1 обеспечивает противоопухолевое действие азацитидина в 3 из 4 клеточных линий FLT3-WT AML, тогда как не наблюдалось какого-либо аддитивного или синергического эффекта объединения соединения 1 с децитабином (таблица 2). Комбинация венетоклакса и соединения 1 ингибировала рост клеток в 2 из 4 клеточных линий AML FLT3-WT более эффективно, чем любое из двух средств по отдельности. Более того, было обнаружено, что соединение 1 значительно усиливало противоопухолевое действие азацитидина+венетоклакса во всех клеточных линиях AML FLT3-WT (таблица 2).

Таблица 1. GI₅₀ (мкМ) для стандарта соединения 1 и AML для лекарственных препаратов

Клеточная линия AML	Соединение 1 (μM)	Децитабин	Азацитидин	Ara-C	Даунорубин	Венетоклакс
TNP-1	>20	0,15	3	0,15	0,005	18
F-36P	>20	0,20	4	0,15	0,1	18
OCI-AML2	13	18	30	4	0,005	0,002

GDM-1	>20	0,08	2	0,005	0,01	0,005
--------------	-----	------	---	-------	------	-------

Клетки обрабатывали в течение 72 часов. Относительную жизнеспособность клеток измеряли посредством анализа CellTiter Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) через 0 и 72 часа. GI₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.

Таблица 2. Иллюстративные комбинированные терапии

Клеточная линия AML	Децитабин+соединение 1	Азацитидин+соединение 1	Венетоклакс+Соединение 1	Венетоклакс+децитабин+соединение 1	Венетоклакс+азациитидин+соединение 1
THP-1	H/3	++	+	H/3	+++
F-36P	H/3	++	H/3	H/3	++
OCI-AML2	H/3	+	++	H/O	+++
GDM-1	H/3	++	H/3	H/3	++
Клеточная линия AML	Ага-С+соединение 1	венетоклакс+Ага-С+соединение 1	Даунорубицин+соединение 1	Даунорубицин+Ага-С+соединение 1	-
THP-1	+	++	H/3	++	-
F-36P	++	H/3	H/3	H/3	-
OCI-AML2	H/3	H/O	+++	H/O	-
GDM-1	H/3	H/3	H/3	H/3	-

Клетки непрерывно обрабатывали клинически значимой концентрацией лекарственного средства в течение 96 ч. Относительную жизнеспособность клеток определяли посредством анализа CellTiter Glo (Promega, Мэдисон, Висконсин) в 0 и 96 ч в соответствии с инструкцией производителя. Все значения представлены в виде среднего \pm СП. Данные по определению жизнеспособности клеток анализировали с использованием одностороннего ANOVA. Р-значения менее 0,05 считались значительными. Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism 8.0. + Ингибирование роста менее 50%, $p < 0,05$; ++ 50-100% торможение роста, $p < 0,05$; +++ Индукция гибели клеток (цитотоксический эффект), $p < 0,05$; H/3, не значимо; H/O, не определено. *устойчивая к венетоклаксу клеточная линия, **устойчивая к азацитидину/децитабину клеточная линия. Клинически значимая концентрация (пиковая

концентрация в плазме): соединение 1-10 μM ; венетоклакс - 1 μM ; и азацитидин - 4 μM .

Краткое описание изобретения

Данные иллюстративные результаты демонстрируют, что комбинация соединения 1, азацитидина и венетоклакса проявляет синергетическую активность в отношении клеток лейкоза FLT3-WT, что дает основание для клинических испытаний данной комбинации у пациентов с AML FLT3-WT.

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были явно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

Эквиваленты

Хотя обсуждались конкретные варианты реализации данного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области после ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен определяться ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

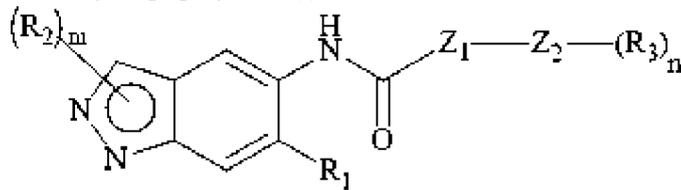
1. Способ лечения рака у субъекта, включающий совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и нуклеозидного аналога.

2. Способ по п. 1, включающий совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 и нуклеозидного аналога.

3. Способ лечения рака у субъекта, включающий совместное введение субъекту ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога.

4. Способ по п. 3, включающий совместное введение субъекту ингибитора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или прямую связь;

R_1 представляет собой алкил, циано, $-NR_aR_b$, или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила; причем заместитель в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксилалкил, amino, aminoалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCO-CH_2-O$ -алкил, $-OP(O)(O-алкил)_2$ или $-CH_2-OP(O)(O-алкил)_2$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из алкила или циклоалкила; причем заместитель в каждом случае представляет собой независимо галоген, алкокси, гидроксил, гидроксилалкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксилалкил;

R_a представляет собой водород или алкил;

R_b представляет собой водород, алкил, ацил, гидроксилалкил, $-SO_2$ -алкил или необязательно замещенный циклоалкил; и

«m» и «n» независимо равны 1 или 2.

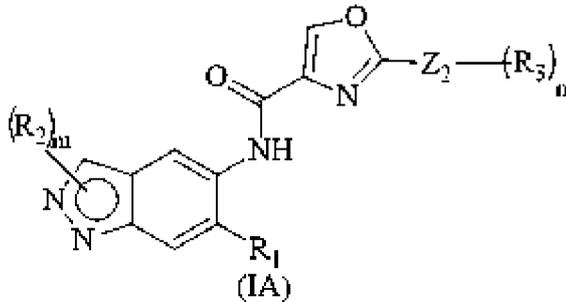
6. Способ по п. 5, в котором Z_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.

7. Способ по п. 5 или 6, в котором Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, причем необязательный заместитель представляет собой алкил.

8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором Z_1 представляет собой тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиразолил.

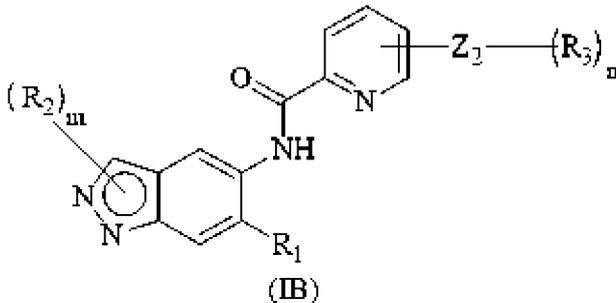
9. Способ по любому из пп. 5-8, в котором Z_1 выбран из пиридила и оксазолила.

10. Способ по п. 5, в котором соединение представлено формулой (IA)



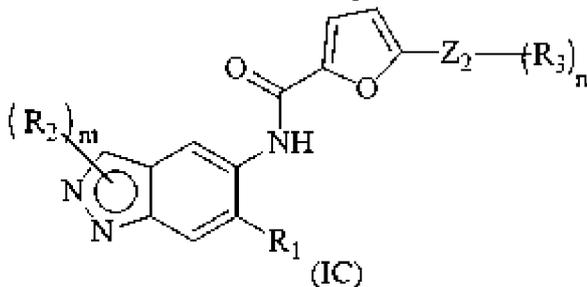
или ее фармацевтически приемлемой солью.

11. Способ по п. 5, в котором соединение представлено формулой (IB)



или ее фармацевтически приемлемой солью.

12. Способ по п. 5, в котором соединение представлено формулой (IC)



или ее фармацевтически приемлемой солью.

13. Способ по любому из пп. 5-12, в котором Z_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил.

14. Способ по любому из пп. 5-13, в котором Z_2 представляет собой гетероциклоалкил или прямую связь.

15. Способ по любому из пп. 5-13, в котором Z_2 представляет собой азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил,

пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, пиперазинил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил и пиразолил.

16. Способ по любому из пп. 5-13, в котором Z_2 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или прямую связь.

17. Способ по любому из пп. 5-14, в котором Z_2 представляет собой прямую связь.

18. Способ по любому из пп. 5-17, в котором m равняется 1 и n равняется 1 или 2.

19. Способ по любому из пп. 5-18, в котором каждый из m и n равны 1.

20. Способ по любому из пп. 5-19, в котором R_1 выбран из циано, циклоалкила, галогена, $-NR_aR_b$, арила и гетероциклила.

21. Способ по любому из пп. 5-20, в котором R_1 выбран из циано, циклоалкила, арила и гетероциклила.

22. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 выбран из циклопропила, циклогексила, пиперидинила и морфолинила.

23. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклический; причем заместитель представляет собой галоген, гидроксил, гидроксилалкил или амино.

24. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азепанил.

25. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил или морфолинил.

26. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил; причем заместитель представляет собой галоген.

27. Способ по любому из пп. 5-21, в котором R_1 представляет собой циано или циклоалкил.

28. Способ по любому из пп. 5-22, в котором R_1 представляет собой циклопропил или циклогексил.

29. Способ по любому из пп. 5-20, в котором R_1 представляет собой $-NR_aR_b$; R_a представляет собой водород; R_b представляет собой необязательно замещенный циклоалкил; причем заместитель представляет собой гидроксил.

30. Способ по любому из пп. 5-29, в котором R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил и заместитель представляет собой алкокси.

31. Способ по любому из пп. 5-29, в котором R_2 представляет собой циклопропил или циклопентил.

32. Способ по любому из пп. 5-31, в котором R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, $-NR_aR_b$, гидроксил или гидроксилалкил.

33. Способ по любому из пп. 5-32, в котором R_3 выбран из водорода, галогена, алкила, алкокси и гидроксила.

34. Способ по любому из пп. 5-32, в котором R_3 выбран из водорода, алкила и $-NR_aR_b$.

35. Способ по любому из пп. 5-32, в котором R_3 представляет собой H.

36. Способ по п. 5, в котором соединение формулы (I) выбрано из следующих:

N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-метил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-циано-2-циклопентил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил) оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат;
N-(6-(3-фторфенил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
6'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-циклогексил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид гидрохлорид;
2'-фтор-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
2-(2-хлорпиперидин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(1-циклопентил-6-циклопропил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)пиколинамид;
6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-бром-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-хлор-5-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамид
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2Н-индазол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-3-метил-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорид;
5-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(1-циклопропил-6-(пиперидин-1-ил)-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамида 2,2,2-трифторацетат;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(1,6-дициклопропил-1Н-индазол-5-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1,6-дициклопропил-1Н-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-

карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(R)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(R)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамида;
(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-

4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
6-((2-гидроксипропил)амино)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азетидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-метил-6-(пирролидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пирролидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(2-метилпиридин-4-

ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(6-(азепан-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(азепан-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1,3-диметил-6-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-

ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-

ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(R)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
1-(1,3-диметил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ила 2-метоксиацетат;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(1-(2-гидоксиэтил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(2-

(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-(диметиламино) пиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;
диэтил(1-(1-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамидо)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)фосфат; и
диэтил((1-(2-метил-5-(2-(2-метилпиридин-4-ил) оксазол-4-карбоксамидо)-2H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил) метил)фосфат;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

37. Способ по п. 5, в котором соединение формулы (I) выбрано из следующих:

N-(2-циклопентил-6-морфолино-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-метил-6-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-5-ил)пиколинамид;

N-(6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид; и

N-(2-циклопентил-6-циклопропил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид.

38. Способ по п. 5, в котором соединение формулы (I) выбрано из следующих:

N-(6-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

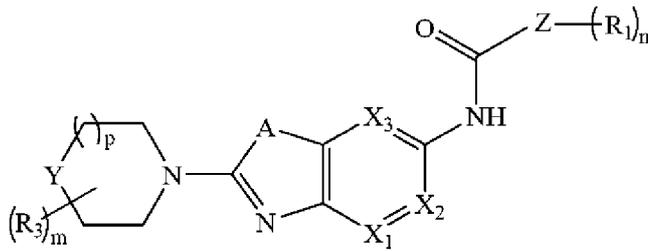
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид; и

(S)-N-(6-циклопропил-1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид.

39. Способ по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор IRAK4 имеет структуру,

представленную формулой (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

X₁ и X₃ независимо представляют собой CH или N; X₂ представляет собой CR₂ или N; при условии, что один и не более одного из X₁, X₂ или X₃ представляет собой N;

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксилалкил или -NR_aR_b;

R₂ представляет собой водород, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или -NR_aR_b; причем заместитель представляет собой алкил, амино, галоген или гидроксил;

R₃ в каждом случае представляет собой алкил или гидроксил;

R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил, ацил или гетероцикл;

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

«p» равняется 0 или 1.

40. Способ по п. 39, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

Z представляет собой арил или гетероцикл;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероцикл, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероцикл;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл или -NR_aR_b;

«m» равняется 0; и

«n» равняется 1.

41. Способ по п. 39, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

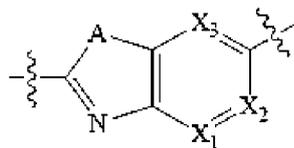
Z представляет собой арил или гетероцикл;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила;

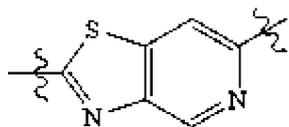
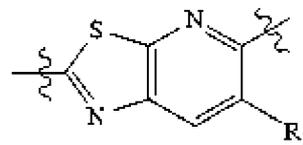
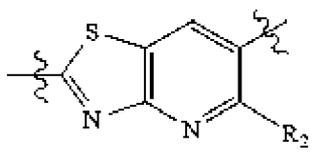
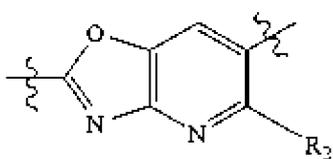
«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2; и

«p» равняется 0 или 1.

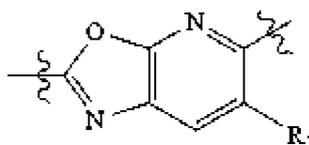


42. Способ по п. 39, в котором фрагмент

представляет собой



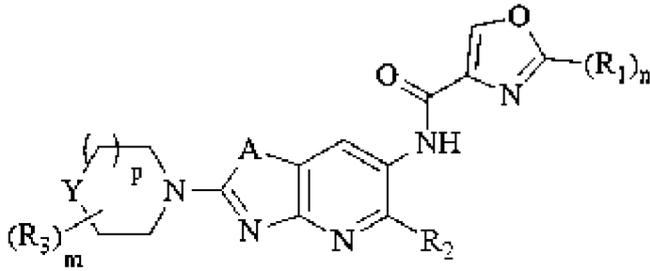
или



43. Способ по любому из пп. 39-42, в котором Z представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероциклил.

44. Способ по любому из пп. 39-43, в котором Z представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из следующих: фенил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил и азабицикло[3.2.1]октанил; каждый из которых необязательно замещен алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, гидроксиалкилом или $-NR_aR_b$; и R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или ацил.

45. Способ по п. 39, в котором соединение имеет структуру, представленную формулой (IIA):



(IIA)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

46. Способ по п. 45, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или -NR_aR_b;

«m» равняется 0; и

«n» равняется 1.

47. Способ по п. 45, в котором

A представляет собой O или S;

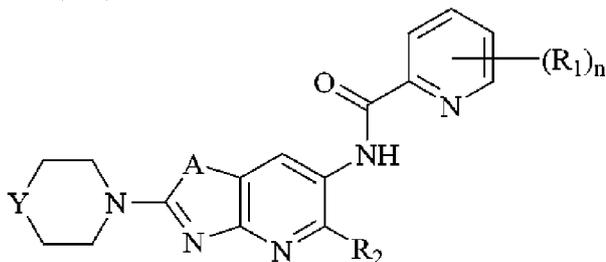
Y представляет собой -CH₂- или O;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или -NR_aR_b, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

48. Способ по п. 39, в котором соединение имеет структуру, представленную формулой (IIВ):



(IIВ)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

49. Способ по п. 48, в котором

A представляет собой O или S;

Y представляет собой -CH₂- или O;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил, причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или -NR_aR_b; и «n» равняется 1.

50. Способ по п. 48, в котором

A представляет собой O или S;

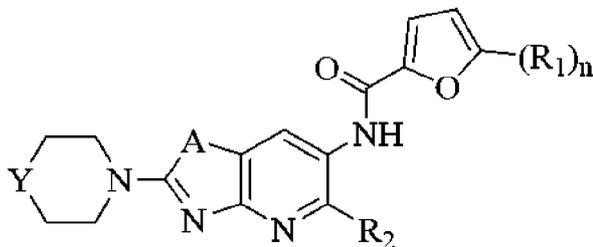
Y представляет собой -CH₂- или O;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил;

R₂ представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или -NR_aR_b, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила; и

«m» и «n» независимо равны 0, 1 или 2;

51. Способ по п. 39, в котором соединение имеет структуру, представленную формулой (IIС):



(IIС)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

52. Способ по любому из пп. 39-51, в котором R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил, гидроксиалкил или -NR_aR_b; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

53. Способ по любому из пп. 39-51, в котором R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; причем заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; и R_a и R_b независимо представляют собой водород или ацил.

54. Способ по любому из пп. 39-51, в котором R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и заместитель представляет собой алкил, аминоалкил, галоген или -NR_aR_b; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

55. Способ по любому из пп. 39-51, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; и заместитель представляет собой алкил, алкокси, аминоалкил, галоген, гидроксил или $-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, алкил или гетероциклил.

56. Способ по любому из пп. 52-55, в котором R_1 представляет собой пиридил, пиразолил, пирролидинил или пиперидинил.

57. Способ по п. 52-56, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил, причем заместитель представляет собой алкил, гидроксил или $-NR_aR_b$.

58. Способ по любому из пп. 39-51, в котором R_1 представляет собой галоген.

59. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил или $-NR_aR_b$.

60. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой водород, циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил или $-NR_aR_b$, причем заместитель выбран из amino, галогена или гидроксила.

61. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, выбранный из пиперидинила, пирролидинила, морфолинила, пиперазинила, азетидинила, пиразолила, фуранила или азабицикло[3.2.1]октанила; причем заместитель представляет собой гидроксил, галоген, алкил или amino.

62. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил или пиперазинил.

63. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой водород.

64. Способ по любому из пп. 39-58, в котором R_2 представляет собой циклоалкил.

65. Способ по п. 64, в котором R_2 представляет собой циклопропил.

66. Способ по любому из пп. 39-65, в котором R_3 представляет собой алкил.

67. Способ по любому из пп. 39-66, в котором m равняется 0 и p равняется 1.

68. Способ по любому из пп. 39-66, в котором m равняется 0 или 2, а p равняется 0 или 1.

69. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) выбрано из следующих:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
6'-амино-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамида гидрохлорид;
N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-

ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-хлор-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
2-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6'-амино-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;
N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
3-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;
2-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-фтор-N-(2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)бензамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

N-(2,5-диморфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-гидроксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинооксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-(пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2-(2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)оксазол[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорид;
6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-гидроксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-

ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(6-метилпиридин-3-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(3-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид;
(S)-N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-циклопропил-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиколинамид;
N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-

b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)пиколинамид
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид
N-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторфенил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-

метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
5-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(азетидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(пирролидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
N-(5-(фуран-3-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-морфолино-5-(1H-пиразол-4-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(6-фторпиридин-3-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-

метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
5-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)фуран-3-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(2-фторпиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид; и
N-(5-(2-гидроксипиридин-4-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

70. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) выбрано из следующих:

6'-амино-N-(2-морфолинооксазоло[5,4-b]пиридин-5-ил)-[2,3'-бипиридин]-6-карбоксамид;

N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамида гидрохлорид; и

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-

2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид.

71. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) выбрано из следующих:

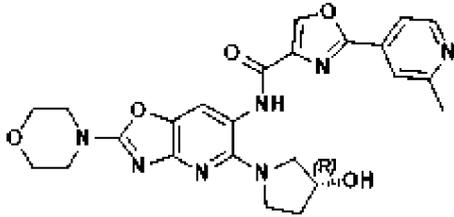
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)фуран-2-карбоксамид

N-(5-(азепан-1-ил)-2-морфолинотиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид; и

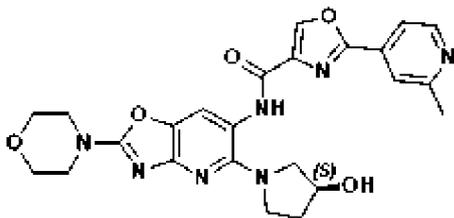
N-(2,5-ди(пиперидин-1-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиколинамид.

72. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) представляет собой



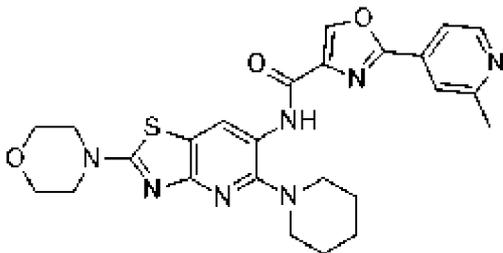
или его фармацевтически приемлемую соль.

73. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) представляет собой



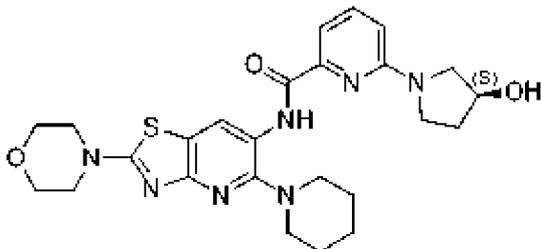
или его фармацевтически приемлемую соль.

74. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) представляет собой



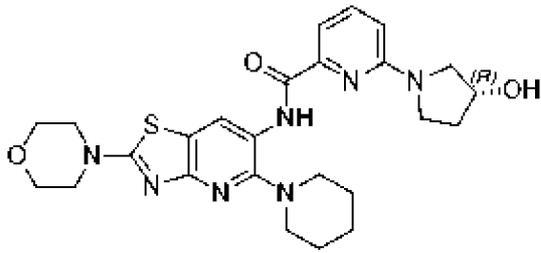
или его фармацевтически приемлемую соль.

75. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) представляет собой



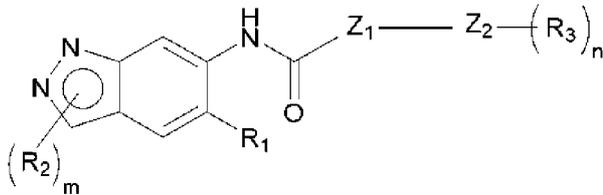
или его фармацевтически приемлемую соль.

76. Способ по п. 39, в котором соединение формулы (II) представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

77. Способ по любому из пп. 1-4, в котором ингибитор IRAK4 имеет структуру, представленную формулой (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой солью;

где

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или отсутствует;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_2 в каждом случае представляет собой водород, галоген, амино, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

R_3 в каждом случае представляет собой гидроксигруппу, галоген, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный циклоалкил или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный ацил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

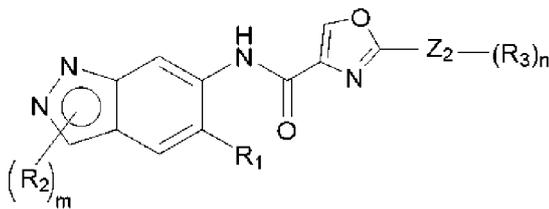
m в каждом случае равняется 0, 1 или 2; и

n в каждом случае равняется 0, 1 или 2.

78. Способ по п. 77, в котором Z_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

79. Способ по п. 77 или 78, в котором Z_1 представляет собой гетероциклил, выбранный из следующих: тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил, пиразолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9Н-карбазолил, α -карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотриадазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и пиразолопиримидил.

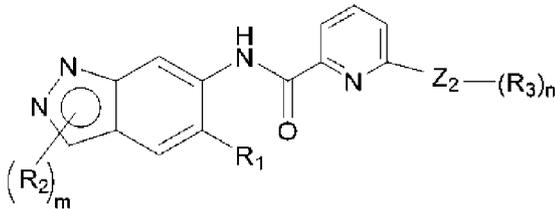
80. Способ по любому из пп. 77-79, в котором соединение представлено формулой (ША):



ША

или ее фармацевтически приемлемой солью.

81. Способ по любому из пп. 77-79, в котором соединение представлено формулой (ША):



(ШВ)

или ее фармацевтически приемлемой солью.

82. Способ по любому из пп. 77-81, в котором Z_2 представляет собой гетероциклил.

83. Способ по любому из пп. 77-82, в котором Z_2 представляет собой гетероциклил, выбранный из следующих: азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетразолил, тиенил, триазолил, пирролил, пиридинил, тетрагидропиридинил, пиранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, пиперазинил, имидазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, фуранил, пиразолил, индолинил, индолинилметил, 2-аза-бицикло[2.2.2]октанил, хроманил, ксантенил или пирролопиридил.

84. Способ по любому из пп. 77-82, в котором Z_2 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, пиримидил, тетрагидропиридинил или пирролопиридил.

85. Способ по любому из пп. 77-82, в котором Z_2 представляет собой пирролидинил или пиридинил.

86. Способ по любому из пп. 77-85, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

87. Способ по любому из пп. 77-85, в котором R_1 представляет собой гетероциклил; необязательно замещенный галогеном, гидроксилем или гидроксипалкилом.

88. Способ по любому из пп. 77-85, в котором R_1 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил или азабициклооктанил.

89. Способ по любому из пп. 77-85, в котором R_1 представляет собой пиперидинил.

90. Способ по любому из пп. 77-89, в котором R_2 представляет собой необязательно замещенный алкил.

91. Способ по любому из пп. 77-90, в котором R_2 представляет собой алкил, необязательно замещенный гетероциклилом.

92. Способ по любому из пп. 77-89, в котором R_2 представляет собой водород.

93. Способ по любому из пп. 77-89, в котором R_2 представляет собой циклопропил.

94. Способ по любому из пп. 77-93, в котором R_3 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, $-NR_aR_b$, циклоалкил, гидроксил или гидроксипалкил.

95. Способ по любому из пп. 77-93, в котором R_3 представляет собой метил, гидроксил или амино.

96. Способ по любому из пп. 77-93, в котором R_3 представляет собой гидроксил или амино.

97. Способ по п. 77, в котором

Z_1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил или гетероциклил;

R_1 представляет собой водород, алкил, амино, галоген, циано, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

R_2 представляет собой амино, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

R_3 представляет собой гидроксил, алкил, алкокси или $-NR_aR_b$;

R_a и R_b независимо для каждого случая представляют собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, арилалкил или гетероциклилалкил;

m равняется 1; и

n равняется 1.

98. Способ по п. 77, в котором

Z₁ представляет собой гетероциклил;

Z₂ представляет собой гетероциклил;

R₁ представляет собой необязательно замещенный гетероциклил;

R₂ представляет собой алкил;

R₃ представляет собой гидроксильный, алкил или аминогруппы;

m равняется 1; и

n равняется 1.

99. Способ по п. 77, в котором соединение формулы (III) выбрано из следующих:

N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)пиколинамид
(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-

ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-ацетамидопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(3-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(R)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперазин-1-

ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(5-(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-5-карбоксамид;
N-(5-(4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-5-метил-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;
(S)-2-(2-этилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;
2-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(пиперидин-4-илметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1,3-диметил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамида гидрохлорид;
N-(5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-метил-2H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорид; и
(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-

а)пиримидин-3-карбоксамид гидрохлорид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

100. Способ по п. 77, в котором соединение формулы (III) выбрано из следующих:

(S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид;

6-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиколинамид;

(S)-N-(1-этил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид; и

(S)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид.

101. Способ по п. 77, в котором соединение формулы (III) выбрано из следующих:

(S)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-N-(5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

(S)-N-(1-циклопропил-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид;

N-(2-метил-5-(пиперидин-1-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)оксазол-4-карбоксамид гидрохлорид; и

(S)-6-(3-аминопирролидин-1-ил)-N-(1-метил-5-(пиперидин-1-ил)-1H-индазол-6-ил)пиколинамид.

102. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение 100-400 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

103. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение 200-400 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

104. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение 250-350 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

105. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение субъекту около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

106. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

107. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг или около 300 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

108. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 200 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

109. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 225 мг

ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

110. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 250 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

111. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 275 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

112. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 300 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

113. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 325 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

114. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 350 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

115. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 375 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

116. Способ по любому из пп. 1-143, включающий введение около 400 мг ингибитора IRAK4 субъекту два раза в сутки.

117. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение субъекту около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг ингибитора IRAK4 дважды в сутки.

118. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 50 мг ингибитора IRAK4 субъекту один раз в сутки.

119. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 75 мг ингибитора IRAK4 субъекту один раз в сутки.

120. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 100 мг ингибитора IRAK4 субъекту один раз в сутки.

121. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 125 мг ингибитора IRAK4 субъекту один раз в сутки.

122. Способ по любому из пп. 1-101, включающий введение около 150 мг ингибитора IRAK4 субъекту один раз в сутки.

123. Способ по любому из пп. 1-122, в котором ингибитор IRAK4 вводят субъекту перорально.

124. Способ по п. 3, включающий совместное введение субъекту деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога.

125. Способ по п. 124, в котором деструктор IRAK4 представляет собой КТ-474, КУМ-001 или IRAKMiD.

126. Способ по любому из пп. 1-125, в котором нуклеозидный аналог представляет собой аналог цитидина.

127. Способ по любому из пп. 1-126, в котором нуклеозидный аналог представляет собой азациитидин, децитабин, цитарабин, гемцитабин, 5'-деокси-5-фторуридин,

флударабин, кладрибин, троксацитабин или клофарабин.

128. Способ по любому из пп. 1-127, в котором нуклеозидный аналог представляет собой азацитидин.

129. Способ по п. 128, в котором азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² ежедневно.

130. Способ по п. 128, в котором азацитидин вводят в дозе 100 мг/м² ежедневно.

131. Способ по п. 128, в котором азацитидин вводят в дозе 300 мг ежедневно.

132. Способ по любому из пп. 128-131, в котором азацитидин вводят перорально.

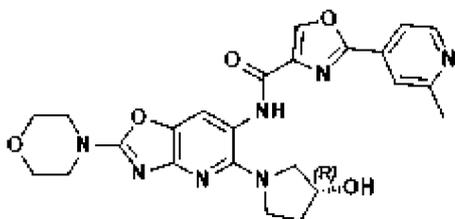
133. Способ по любому из пп. 128-131, в котором азацитидин вводят подкожно.

134. Способ по любому из пп. 1-133, в котором ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

135. Способ по п. 134, включающий введение 400 мг венетоклакса ежедневно.

136. Способ по п. 134 или 135, в котором венетоклакс вводят перорально.

137. Способ по любому из пп. 1-123 и 126-136, в котором ингибитор IRAK4 представляет собой



; ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс; и нуклеозидный аналог представляет собой азацитидин.

138. Способ по любому из пп. 1-137, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

139. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому.

140. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз или лимфому.

141. Способ по любому из пп. 138-140, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз), миелодиспластический синдром, лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), CLL высокого риска, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (например, DLBCL или ABC-DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), множественную миелому, лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL), лимфоплазматитарную лимфому (LPL), лимфому центральной нервной системы (CNSL) или лимфому MALT.

142. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелогенный лейкоз.

143. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелоидный лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз).

144. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (т. е., AML).

145. Способ по п. 138, в котором AML представляет собой первичный AML.

146. Способ по п. 138, в котором AML представляет собой вторичный AML.

147. Способ по любому из пп. 143-146, в котором AML представляет собой устойчивый к лечению AML.

148. Способ по любому из пп. 143-147, в котором AML устойчив к лечению ингибитором связанной с fms рецепторной тирозинкиназы 3 (FLT-3).

149. Способ по любому из пп. 143-148, в котором AML связан с мутацией в киназе FLT3.

150. Соединение для применения по п. 149, в котором мутация представляет собой дублирование внутреннего тандема (ITD).

151. Соединение для применения по п. 149, в котором мутация представляет собой мутацию D835H, D835V, D835Y, K663Q, N841L или F691L.

152. Соединение для применения по п. 149, в котором мутация представляет собой мутацию D835Y.

153. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластический синдром.

154. Способ по п. 153, в котором миелодиспластический синдром имеет высокую степень.

155. Способ по п. 153, в котором миелодиспластический синдром имеет низкую степень.

156. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфобластный лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз).

157. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

158. Способ по п. 157, в котором CLL представляет собой CLL с высоким риском.

159. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

160. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому.

161. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

162. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное

новообразование представляет собой подобную активированным В-клеткам (ABC) DLBCL.

163. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой подобную зародышевым центрам В-клеток (GCB) DLBCL.

164. Способ по любому из пп. 161-163, в котором DLBCL является экстранодальной.

165. Способ по любому из пп. 161-164, в котором DLBCL представляет собой экстранодальную лимфому ноги, экстранодальную лимфому яичка или экстранодальную лимфому неуточненного типа (NOS).

166. Способ по любому из пп. 161-165, в котором DLBCL представляет собой экстранодальную лимфому ноги или экстранодальную лимфому яичка.

167. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

168. Способ по любому из пп. 161-167, в котором DLBCL или WM характеризуется мутацией L265P в MYD88.

169. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой мантийноклеточную лимфому.

170. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

171. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны.

172. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

174. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени.

175. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны.

176. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой трансформированную В-клеточную лимфому высокой степени (HGBL).

177. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфоплазмацитарную лимфому (LPL).

178. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому ЦНС.

179. Способ по п. 178, в котором лимфома ЦНС представляет собой первичную лимфому ЦНС (PCNSL).

180. Способ по п. 138, в котором гематологическое злокачественное

новообразование представляет собой лимфому MALT.

181. Способ по любому из пп. 138-180, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим.

182. Способ по любому из пп. 138-181, в котором гематологическое злокачественное новообразование является рефракторным.

183. Способ по любому из пп. 1-137, в котором рак выбран из рака головного мозга, рака почки, рака печени, рака желудка, рака полового члена, рака влагалища, рака яичника, гастрального рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака шейки матки, рака эпидермиса, рака предстательной железы, рака головы или шеи.

184. Способ по п. 183, в котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.

185. Способ по п. 183, в котором рак представляет собой рак толстой кишки.

186. Способ по любому из пп. 183-185, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

187. Способ по любому из пп. 183-186, в котором рак является рецидивирующим.

188. Способ по любому из пп. 183-187, в котором рак является рефракторным.

189. Способ по любому из пп. 1-188, в котором ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят одновременно.

190. Способ по п. 189, в котором ингибитор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят одновременно.

191. Способ по любому из пп. 1-188, в котором ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

192. Способ по п. 191, в котором ингибитор IRAK4, ингибитор BCL-2 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

193. Способ по любому из пп. 1-192, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает частичного ответа.

194. Способ по п. 193, в котором после введения ингибитора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает частичного ответа.

195. Способ по любому из пп. 1-192, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает хорошего частичного ответа.

196. Способ по п. 195, в котором после введения ингибитора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает хорошего частичного ответа.

197. Способ по любому из пп. 1-177, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает полного ответа.

198. Способ по п. 197, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK, ингибитора BCL-2 и нуклеозидного аналога субъект достигает полного ответа.

199. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133 и 138-188, в котором ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят одновременно.

200. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133 и 138-188, в котором ингибитор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят одновременно.

201. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133 и 138-188, в котором ингибитор IRAK4 или деструктор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

202. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133 и 138-188, в котором ингибитор IRAK4 и нуклеозидный аналог вводят в течение периода от около 5 минут до около 168 часов между ними.

203. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает частичного ответа.

204. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает частичного ответа.

205. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает хорошего частичного ответа.

206. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает хорошего частичного ответа.

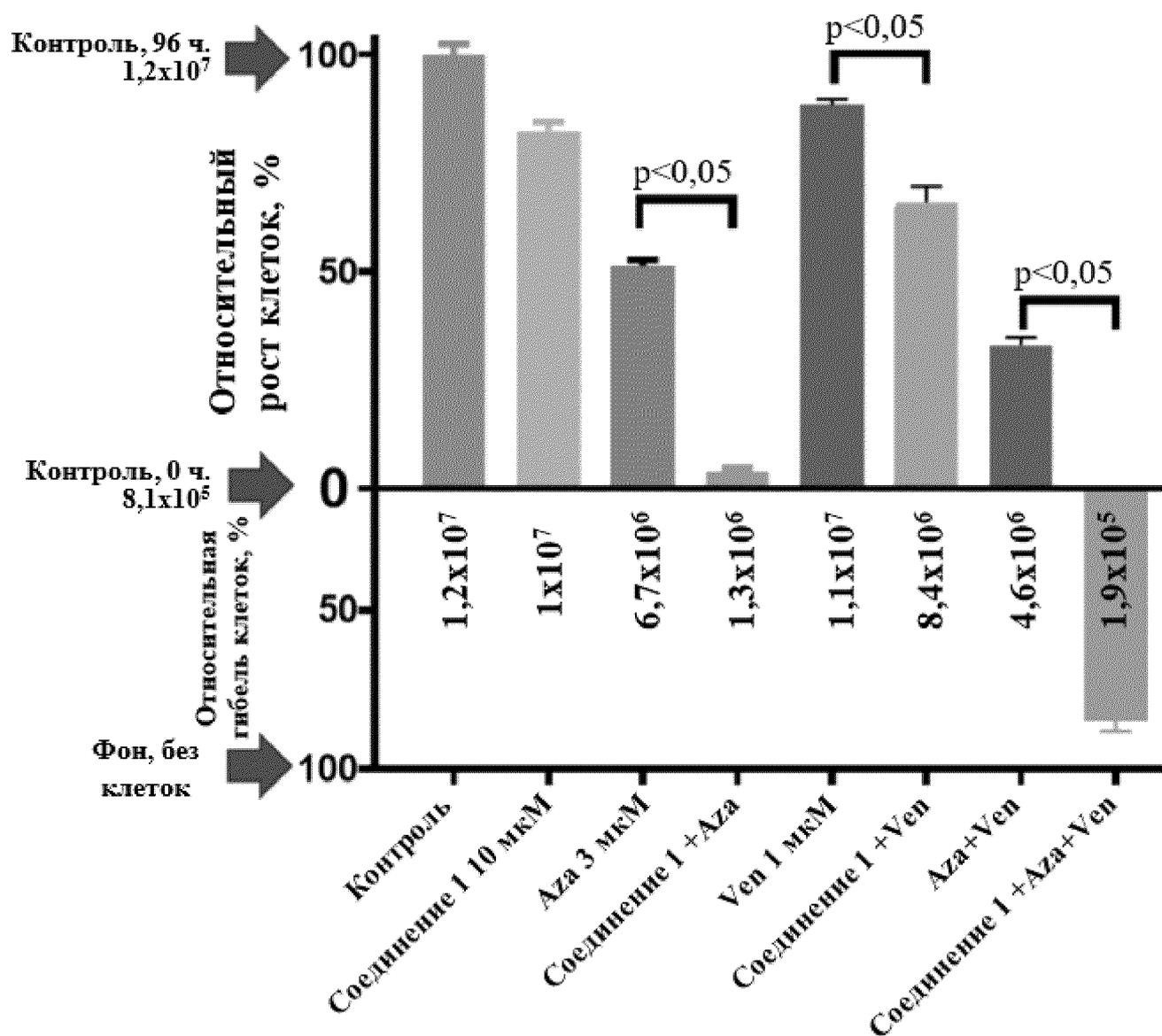
207. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 или деструктора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает полного ответа.

208. Способ по любому из пп. 1, 2, 5-133, 138-188 и 199-202, в котором после введения ингибитора IRAK4 и нуклеозидного аналога субъект достигает полного ответа.

По доверенности

ФИГ. 1А

ТНР-1 (устойчивый к венетоклаксу)



ФИГ. 1В

OCI-AML2 (устойчивый к азицитидину)

