



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2011121876/04, 02.11.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
31.10.2008 US 61/110,497

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2012 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 31.05.2011(86) Заявка РСТ:  
US 2009/063014 (02.11.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/051549 (06.05.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

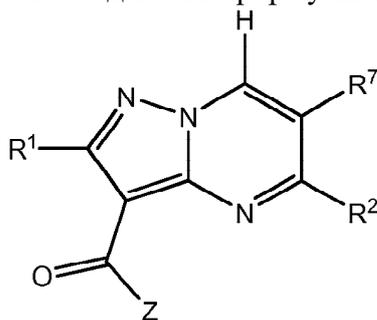
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**БЛЭЙНИ Джеффри (US),  
ГИББОНС Пол А. (US),  
ХАНАН Эмили (US),  
ЛИССИКАТОС Джозеф П. (US),  
МАГНУСОН Стивен Р. (US),  
ПАСТОР Ричард (US),  
РОУСОН Томас Е. (US),  
ЧЖОУ Айхэ (US),  
ЧЖУ Бин-Янь (US)**(54) **ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ JAK И СПОСОБЫ**

## (57) Формула изобретения

1.Соединение формулы Ia:



Ia

его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли,

где R<sup>1</sup> представляет собой H;R<sup>2</sup> представляет собой -OR<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>N<sup>12</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>S(O)R<sup>4</sup> или -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, где  
указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены оксо, F, OR<sup>a</sup> или NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;R<sup>4</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>

алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикллил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены группой R<sup>8</sup> и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены группой R<sup>9</sup>; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикллил, необязательно замещенный группой R<sup>13</sup>;

Z представляет собой -OR<sup>6</sup> или -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкинил, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикллил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub> арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены группой R<sup>10</sup>, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены группой R<sup>11</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> алкинил или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил);

R<sup>8</sup> независимо представляет собой оксо, галоген, OR<sup>a</sup> или NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>9</sup> независимо представляет собой оксо, -CN, -CF<sub>3</sub>, галоген, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)OR<sup>a</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)SR<sup>a</sup>, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, необязательно замещенный группой оксо или F, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил), необязательно замещенный группой оксо или F, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикллил, необязательно замещенный галогеном, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>6</sub> арил, необязательно замещенный галогеном или группой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил), или -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом;

R<sup>10</sup> независимо представляет собой оксо, галоген, OR<sup>a</sup> или NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>11</sup> независимо представляет собой оксо, -CN, -CF<sub>3</sub>, галоген, -O[C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>1-3</sub>O-, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)OR<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный группой оксо или F, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероцикллил, необязательно замещенный галогеном, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)фенил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкенилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкинилом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкилом, -CF<sub>3</sub>, галогеном, -CN, -OR<sup>a</sup> или -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, или -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный оксо, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или F;

R<sup>12</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой оксо, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(O)OR<sup>a</sup>, C<sub>6</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероарил или C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероцикллил; где указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкил)OR<sup>c</sup>, оксо, галогеном или NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

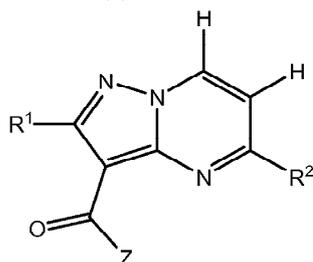
R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>6</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероцикллил; где указанные алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, -(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкил)OR<sup>c</sup>, оксо, галогеном, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероцикллилом; или

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероцикллил, необязательно замещенный оксо, F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом

или  $-C(O)OR^a$ ; и

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил, где указанные алкил, циклоалкил и фенил необязательно замещены галогеном,  $CH_3$ , OH,  $NH_2$ ,  $C(O)O(C_1$ - $C_6$  алкил) или  $C(O)NH(C_1$ - $C_6$  алкил).

2. Соединение по п.1, выбранное из формулы I:



I

его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли,

где  $R^1$  представляет собой H;

$R^2$  представляет собой  $-OR^4$  или  $-NR^3R^4$ ;

$R^3$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены оксо, F,  $OR^a$  или  $NR^aR^b$ ;

$R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_1$ - $C_9$  гетероциклил),  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_3$ - $C_6$  циклоалкил),  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_1$ - $C_9$  гетероарил),  $(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_6$ - $C_9$  арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены оксо, F,  $OR^a$  или  $NR^aR^b$ , и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены

оксо,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , галогеном,  $-C(O)C_1$ - $C_6$  алкилом,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил) $NR^aR^b$ ,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил) $OR^a$ ,  $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$ ,

$C_1$ - $C_3$  алкилом, необязательно замещенным группой оксо или F,

$-(C_0$ - $C_5$  алкил) $C_1$ - $C_9$  гетероциклилом, который необязательно замещен галогеном, оксо,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C(O)C_1$ - $C_3$  алкилом, или

$-(C_0$ - $C_5$  алкил) $C_1$ - $C_9$  гетероарилом, который необязательно замещен галогеном или  $C_1$ - $C_3$  алкилом; или

$R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют  $C_1$ - $C_5$  гетероциклил, необязательно замещенный оксо, F,  $C_1$ - $C_3$  алкилом,  $-C(O)C_1$ - $C_6$  алкилом или  $-C(O)OR^a$ ;

Z представляет собой  $-OR^6$  или  $-NR^5R^6$ ;

$R^5$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_3$  алкил;

$R^6$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_{10}$  алкил,  $C_2$ - $C_{10}$  алкенил,  $C_2$ - $C_{10}$  алкинил,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_1$ - $C_9$  гетероциклил),  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_3$ - $C_8$  циклоалкил),  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_1$ - $C_9$  гетероарил),  $-(C_0$ - $C_5$  алкил)( $C_6$ - $C_9$  арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены оксо, F,  $OR^a$  или  $NR^aR^b$ , и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены

оксо,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , галогеном,  $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$ ,  $-C(O)C_1$ - $C_6$  алкилом,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил) $NR^aR^b$ ,  $-(C_0$ - $C_5$  алкил) $OR^a$ ,

$C_1$ - $C_6$  алкилом, необязательно замещенным группой оксо или F,

$-(C_0$ - $C_5$  алкил) $C_1$ - $C_9$  гетероциклилом, который необязательно замещен галогеном, оксо,  $C_1$ - $C_3$  алкилом или  $C(O)C_1$ - $C_3$  алкилом,

$-(C_0$ - $C_5$  алкил) $C_1$ - $C_9$  гетероарилом, который необязательно замещен галогеном

или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом,

-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)фенилом, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -CF<sub>3</sub>, галогеном, -CN, -OR<sup>a</sup> или -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, или

-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкилом, который необязательно замещен оксо, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или F;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой H, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>6</sub> арил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклил; где указанные алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилом, (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> алкил)OR<sup>c</sup>, оксо, галогеном, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклилом; или

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклил, необязательно замещенный оксо, F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом или -C(O)OR<sup>a</sup>; и

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил, где указанные алкил, циклоалкил и фенил необязательно замещены галогеном, CH<sub>3</sub>, OH или NH<sub>2</sub>, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил).

3. Соединение по пп.1 и 2, где R<sup>2</sup> представляет собой -NHR<sup>4</sup>.

4. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

5. Соединение по п.1, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), где указанный алкил необязательно замещен группой R<sup>8</sup>, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены группой R<sup>9</sup>.

6. Соединение по п.1, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклил, необязательно замещенный группой R<sup>13</sup>.

7. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> представляет собой -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>.

8. Соединение по пп.1 и 7, где R<sup>4</sup> представляет собой -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), необязательно замещенный группой R<sup>9</sup>.

9. Соединение по п.1, где Z представляет собой -NHR<sup>6</sup>.

10. Соединение по п.1, где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероарил), -(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub> алкил)(C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub> арил), где указанный алкил необязательно замещен группой R<sup>10</sup>, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены группой R<sup>11</sup>.

11. Соединение по п.1, где R<sup>7</sup> представляет собой H; R<sup>2</sup> представляет собой -NR<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой H; и R<sup>4</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, -CF<sub>3</sub> и галогена; Z представляет собой -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой H; и R<sup>6</sup> представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, и где R<sup>6</sup> необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила.

12. Соединение по п.1, где R<sup>7</sup> представляет собой H; R<sup>2</sup> представляет собой -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой H; R<sup>5</sup> представляет собой H; R<sup>6</sup> представляет собой пиразолил, замещенный фенилом и, необязательно, дополнительно замещенный метилом, и где указанный фенил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, галогена, метокси, циано, трифторметила, гидроксиды и

трифторметокси.

13. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

14. Способ лечения или уменьшения тяжести заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование активности JAK киназы, у пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-12.

15. Соединение по п.1 для применения в терапии.

RU 2011121876 A

RU 2011121876 A