

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):

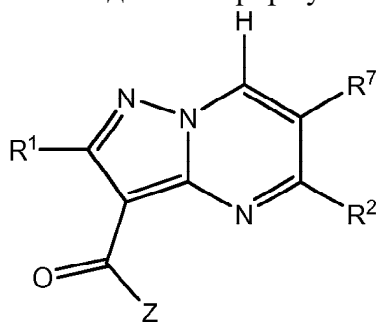
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(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 R¹ представляет собой H;R² представляет собой -OR⁴, -NR³R⁴, -NR³N¹²R⁴, -NR³S(O)R⁴ или -NR³S(O)₂R⁴;R³ представляет собой H или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, где
указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены оксо, F, OR^a или NR^aR^b;R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -(C₀-C₅

алкил)(C₁-C₉ гетероцикллил), -(C₀-C₅ алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероарил), -(C₀-C₅ алкил)(C₆-C₁₀ арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены группой R⁸ и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены группой R⁹; или

R³ и R⁴, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₁-C₉ гетероцикллил, необязательно замещенный группой R¹³;

Z представляет собой -OR⁶ или -NR⁵R⁶;

R⁵ представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

R⁶ представляет собой H, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероцикллил), -(C₀-C₅ алкил)(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероарил), -(C₀-C₅ алкил)(C₆-C₉ арил), где указанные алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены группой R¹⁰, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены группой R¹¹;

R⁷ представляет собой H, галоген, C₁-C₃ алкил, C₂-C₃ алкенил, C₂-C₃ алкинил или -O(C₁-C₃ алкил);

R⁸ независимо представляет собой оксо, галоген, OR^a или NR^aR^b;

R⁹ независимо представляет собой оксо, -CN, -CF₃, галоген, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅ алкил)NR^aR^b, -(C₀-C₅ алкил)OR^a, -(C₀-C₅ алкил)SR^a, -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, C₁-C₃ алкил, необязательно замещенный группой оксо или F, -(C₀-C₅ алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), необязательно замещенный группой оксо или F, -(C₀-C₅ алкил)C₁-C₉ гетероцикллил, необязательно замещенный галогеном, оксо, C₁-C₃ алкилом или C(O)C₁-C₃ алкилом, -(C₀-C₅ алкил)C₆ арил, необязательно замещенный галогеном или группой C₁-C₃ алкил -O(C₁-C₃ алкил), или -(C₀-C₅ алкил)C₁-C₉ гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₃ алкилом;

R¹⁰ независимо представляет собой оксо, галоген, OR^a или NR^aR^b;

R¹¹ независимо представляет собой оксо, -CN, -CF₃, галоген, -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅ алкил)NR^aR^b, -(C₀-C₅ алкил)OR^a, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой оксо или F, -(C₀-C₅ алкил)C₁-C₉ гетероцикллил, необязательно замещенный галогеном, оксо, C₁-C₃ алкилом или C(O)C₁-C₃ алкилом, -(C₀-C₅ алкил)C₁-C₉ гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₃ алкилом, -(C₀-C₅ алкил)фенил, необязательно замещенный C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкенилом, C₁-C₄ алкинилом, C₃-C₆ циклоалкилом, -CF₃, галогеном, -CN, -OR^a или -NR^aR^b, или -(C₀-C₅ алкил)C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный оксо, -NR^cR^d, C₁-C₃ алкилом или F;

R¹² представляет собой H или C₁-C₃ алкил;

R¹³ представляет собой оксо, галоген, C₁-C₃ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OR^a, C₆ арил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₅ гетероарил или C₄-C₅ гетероцикллил; где указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероцикллил необязательно замещены C₁-C₄ алкилом, -(C₀-C₃ алкил)OR^c, оксо, галогеном или NR^cR^d;

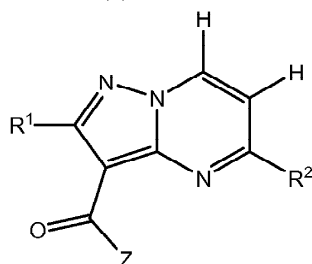
R^a и R^b независимо представляют собой H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆ алкил, C₆ арил, C₃-C₆ циклоалкил или C₄-C₅ гетероцикллил; где указанные алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены C₁-C₄ алкилом, -(C₀-C₃ алкил)OR^c, оксо, галогеном, NR^cR^d или C₄-C₅ гетероцикллилом; или

R^a и R^b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₁-C₅ гетероцикллил, необязательно замещенный оксо, F, C₁-C₃ алкилом, -C(O)C₁-C₆ 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 C₁-C₃ алкилом,

-(C₀-C₅ алкил)фенилом, который необязательно замещен C₁-C₃ алкилом, -CF₃, галогеном, -CN, -OR^a или -NR^aR^b, или

-(C₀-C₅ алкил)C₃-C₆ циклоалкилом, который необязательно замещен оксо, -NR^cR^d, C₁-C₃ алкилом или F;

R^a и R^b независимо представляют собой H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆ алкил, C₆ арил, C₃-C₆ циклоалкил или C₄-C₅ гетероциклил; где указанные алкил, арил и циклоалкил необязательно замещены C₁-C₄ алкилом, (C₀-C₃ алкил)OR^c, оксо, галогеном, NR^cR^d или C₄-C₅ гетероциклилом; или

R^a и R^b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₁-C₅ гетероциклил, необязательно замещенный оксо, F, C₁-C₃ алкилом, -C(O)C₁-C₆ алкилом или -C(O)OR^a; и

R^c и R^d независимо представляют собой H, C₁-C₃ алкил, C₃-C₆ циклоалкил или фенил, где указанные алкил, циклоалкил и фенил необязательно замещены галогеном, CH₃, OH или NH₂, C(O)O(C₁-C₆ алкил) или C(O)NH(C₁-C₆ алкил).

3. Соединение по пп.1 и 2, где R² представляет собой -NHR⁴.

4. Соединение по п.1, где R² представляет собой -NH₂.

5. Соединение по п.1, где R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероциклил), -(C₀-C₅ алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероарил), -(C₀-C₅ алкил)(C₆-C₁₀ арил), где указанный алкил необязательно замещен группой R⁸, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены группой R⁹.

6. Соединение по п.1, где R³ и R⁴, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют C₁-C₉ гетероциклил, необязательно замещенный группой R¹³.

7. Соединение по п.1, где R² представляет собой -NHS(O)₂R⁴.

8. Соединение по пп.1 и 7, где R⁴ представляет собой -(C₆-C₁₀ арил), необязательно замещенный группой R⁹.

9. Соединение по п.1, где Z представляет собой -NHR⁶.

10. Соединение по п.1, где R⁶ представляет собой C₁-C₁₀ алкил, -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероциклил), -(C₀-C₅ алкил)(C₃-C₈ циклоалкил), -(C₀-C₅ алкил)(C₁-C₉ гетероарил), -(C₀-C₅ алкил)(C₆-C₉ арил), где указанный алкил необязательно замещен группой R¹⁰, и указанные арил, циклоалкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены группой R¹¹.

11. Соединение по п.1, где R⁷ представляет собой H; R² представляет собой -NR³S(O)₂R⁴; R³ представляет собой H; и R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C₁-C₃ алкила, -CF₃ и галогена; Z представляет собой -NR⁵R⁶; R⁵ представляет собой H; и R⁶ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, и где R⁶ необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена и C₁-C₆ алкила.

12. Соединение по п.1, где R⁷ представляет собой H; R² представляет собой -NR³R⁴; R³ представляет собой H; R⁵ представляет собой H; R⁶ 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, гидроксид 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