



(51) МПК
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 487/08 (2024.01); *A61K 31/4995* (2024.01); *A61P 35/00* (2024.01); *A61P 19/02* (2024.01); *A61P 29/00* (2024.01); *A61P 25/28* (2024.01); *A61P 37/00* (2024.01); *A61P 31/04* (2024.01); *A61P 31/14* (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2022135100, 30.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.06.2021Дата регистрации:
15.04.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2020 US 63/047,606

(45) Опубликовано: 15.04.2024 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.02.2023(86) Заявка РСТ:
IV 2021/055851 (30.06.2021)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2022/003583 (06.01.2022)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГЕРСТЕНБЕРГЕР, Брайан Стефен (US),
 ЦЗЯО, Вэньхуа (US),
 ЛАЛЛ, Манджиндер Сингх (US),
 ЛИРА, Рикардо (US),
 ШНУТЕ, Марк Эдвард (US)

(73) Патентообладатель(и):

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

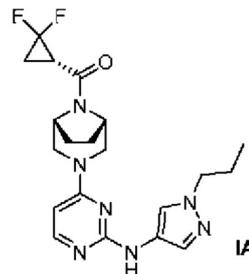
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EA 32609 B1, 28.06.2019. FENSOME
ANDREW et al. Bioorganic & Medicinal
Chemistry, vol. 28, no. 10, 31.03.2020. RU 2641895
C2, 23.01.2018. RU 2443700 C2, 27.02.2012. EA
32488 B1, 28.06.2019.

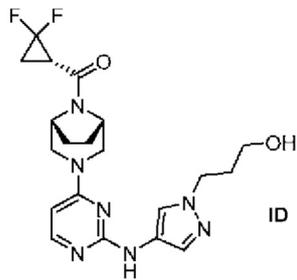
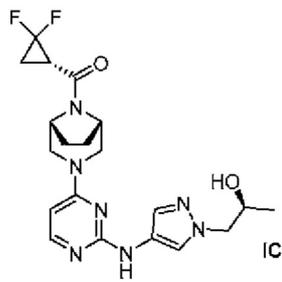
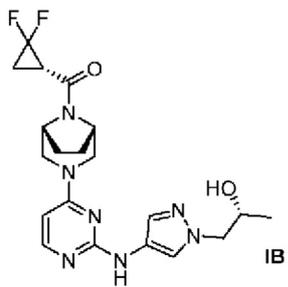
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОПИРИМИДИНИЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формул IA, IB, IC, ID или к их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, фармацевтической комбинации и способу лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор JAK1, на основе указанных соединений. Технический результат – получены новые соединения, которые могут найти применение в медицине в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, для которых

показан ингибитор JAK1. 12 з. и 5 н.п. ф-лы, 2 ил.,
5 табл., 4 пр.





R U 2 8 1 7 3 4 9 C 1

R U 2 8 1 7 3 4 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 487/08 (2024.01); *A61K 31/4995* (2024.01); *A61P 35/00* (2024.01); *A61P 19/02* (2024.01); *A61P 29/00* (2024.01); *A61P 25/28* (2024.01); *A61P 37/00* (2024.01); *A61P 31/04* (2024.01); *A61P 31/14* (2024.01)

(21)(22) Application: 2022135100, 30.06.2021

(24) Effective date for property rights:
30.06.2021Registration date:
15.04.2024

Priority:

(30) Convention priority:
02.07.2020 US 63/047,606

(45) Date of publication: 15.04.2024 Bull. № 11

(85) Commencement of national phase: 02.02.2023

(86) PCT application:
IB 2021/055851 (30.06.2021)(87) PCT publication:
WO 2022/003583 (06.01.2022)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

GERSTENBERGER, Brajan Stefen (US),
TSZYAO, Venkhua (US),
LALL, Mandzhinder Singkh (US),
LIRA, Rikardo (US),
SHNUTE, Mark Edvard (US)

(73) Proprietor(s):

PFAJZER INK. (US)**(54) AMINOPYRIMIDINYL DERIVATIVES**

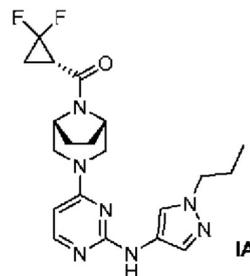
(57) Abstract:

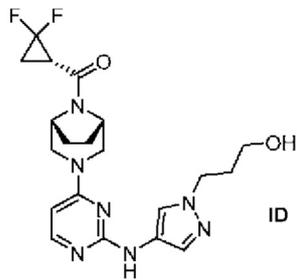
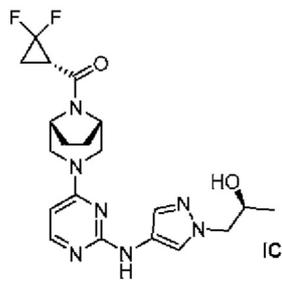
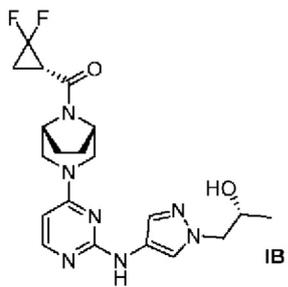
FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of formulas IA, IB, IC, ID or to their pharmaceutically acceptable salts. Invention also relates to a pharmaceutical composition, a pharmaceutical combination, and a method of treating or preventing a disease or pathological condition for which a JAK1 inhibitor is indicated, based on said compounds.

EFFECT: obtaining novel compounds which can be used in medicine as medicinal agents for treating diseases for which a JAK1 inhibitor is indicated.

17 cl, 2 dwg, 5 tbl, 4 ex





R U 2 8 1 7 3 4 9 C 1

R U 2 8 1 7 3 4 9 C 1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармацевтически активным аминоксипримидинильным лигандам и аналогам. Такие соединения применимы для ингибирования Janus Kinases (JAKs). Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим указанные соединения, способам получения таких соединений и способам лечения и предупреждения патологических состояний, опосредуемых с помощью JAKs, и предпочтительно с помощью ТУК2/JAK1.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинкиназы являются семействами ферментов, которые катализируют фосфорилирование специфических остатков в белках, в широком смысле разделяемые на тирозин- и серии/треонинкиназы. Ненадлежащая активность киназы, вызванная мутацией, сверхэкспрессия или ненадлежащая регуляция, дисрегуляция или дерегуляция, а также чрезмерное или недостаточное продуцирование факторов роста или цитокинов, участвовала во многих заболеваниях, включая, но не ограничиваясь только ими, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, астму и другие респираторные заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания кости, метаболические нарушения и неврологические и нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Альцгеймера. Ненадлежащая активность киназы запускает разные биологические клеточные ответы, относящиеся к росту клеток, дифференциации клеток, функции клеток, выживанию, апоптозу и подвижности клеток, участвующие в указанных выше и родственных заболеваниях.

Таким образом, протеинкиназы представляют собой важный класс ферментов в качестве мишеней для терапевтического вмешательства. В частности, семейство JAK клеточных протеинтирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и Тук2) играет главную роль в передаче сигналов цитокинов (Kisseleva et al. *f Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. *Genome Biology* 2004, 5, 253). При связывании со своими рецепторами цитокины активируют JAK, который затем фосфорилирует цитокиновый рецептор, тем самым образуя стыковочные сайты для сигнальных молекул, примечательно, что ими являются представители семейства передатчиков и активаторов сигналов транскрипции (STAT), что в конечном счете приводит к экспрессии генов. Известно, что многочисленные цитокины активируют семейство JAK. Эти цитокины включают семейство интерферонов (IFN) (IFN-альфа, IFN-бета, IFN-омега, лимитин, IFN-гамма, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), семейство gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, лептин, IL-12, IL-23), семейство гамма С (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), семейство IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), одноцепочечное семейство (EPO, GH, PRL, TPO), рецепторные протеинкиназы (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) и связанные с белком G рецепторы (ATP).

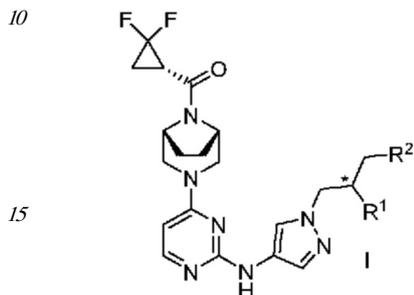
Сохраняется необходимость в новых соединениях, которые эффективно и селективно ингибируют конкретные ферменты JAK. Показано, что ферменты JAK важны для дифференциации и функции многих типов клеток, важных для воспалительного заболевания и аутоиммунного заболевания, включая типы клеток природные клетки-киллеры, В-клетки и Т-хелперные клетки. Аберрантная экспрессия JAK связана с множеством аутоиммунных или воспалительных состояний. Модулирование иммунной активности путем ингибирования активности киназы JAK может оказаться применимым для лечения разных иммунопатологических нарушений (O'Shea JJ, Plenge R, *Immunity*, 36, 542-50 (2012); Murray, P.J., *J. Immunol.*, 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., et al., *Gene*, 285, 1-24 (2002)).

Ингибиторы JAK, известные в данной области техники, часто обладают свойствами, которые обычно делают их более подходящими для перорального введения и намного

менее подходящими для местного введения. Соответственно, настоящее изобретение относится к новым JAK ингибиторам, которые являются активными JAK ингибиторами, и, в частности, ингибиторами TYK2/JAK1, но также обладают большим клиренсом в гепатоцитах человека, и таким образом обеспечивают значительно улучшенный системный клиренс и тем самым снижают опасность нежелательных побочных эффектов при местном введении при сохранении эффективности для кожи.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению, обладающему структурой формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^2 каждый независимо означают водород или гидроксигруппу; где R^1 и R^2 оба не означают гидроксигруппу.

Другими объектами настоящего изобретения также являются:

фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль.

Другими объектами настоящего изобретения также являются способы лечения патологических состояний или нарушений, включающих:

артрит, включая ревматоидный артрит, ювенильный артрит, и псориатический артрит;

аутоиммунные или воспалительные заболевания или нарушения, в том числе тиреоидит Хашимото, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный атрофический гастрит при пернициозной анемии, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, болезнь Гудпасчера, аутоиммунная тромбоцитопения, симпатическая офтальмия, злокачественная миастения, болезнь Грейвса, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, хронический агрессивный гепатит, неалкогольная жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит язвенный колит и мембранозная гломеруллопатия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориатический артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, полимиозит, дерматомиозит, интерферонопатии типа I, в том числе синдром Айкарди-Гутьереса и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона типа I, системный склероз, нодозный полиартериит, рассеянный склероз, рецидивирующий ремиттирующий рассеянный склероз, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз и буллезный пемфигоид и дополнительные аутоиммунные заболевания, которые могут быть основаны на О-клетках (гуморальные) или основаны на Т-клетках, в том числе синдром Когана, анкилозирующий спондилит, гранулематоз Вегенера, аутоиммунная алоpecia, диабет типа I или юношеский диабет, или тиреоидит;

раковые заболевания или опухоли, в том числе алиментарный рак/рак желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак печени, рак кожи, в том числе тучноклеточная опухоль и плоскоклеточная карцинома, рак молочной железы, рак

яичников, рак предстательной железы, лимфома, лейкоз, в том числе острый миелолейкоз и хронический миелолейкоз, рак почки, рак легких, рак мышц, рак кости, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, меланома, в том числе меланома полости рта и метастатическая меланома, саркома Капоши, миеломы, в том числе множественная
 5 миелома, миелопролиферативные нарушения, пролиферативная диабетическая ретинопатия, или ассоциированные с ангиогенезом нарушения, в том числе солидные опухоли;

диабет, в том числе диабет типа I или осложнения диабета;

10 глазные болезни, нарушения или патологические состояния, в том числе аутоиммунные заболевания глаз, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, в том числе увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета и факогенный увеит, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальная дистрофия роговицы, помутнение роговицы белого цвета, глазной пемфигус, разъедающая язва роговицы, склерит, офтальмопатия Грейвса, синдром Фогта-Койанаги-Харада, сухой кератоконъюнктивит
 15 (сухой кератит), фликтена, иридоциклит, саркоидоз, эндокринная офтальмопатия, симпатический офтальмит, аллергический конъюнктивит или неоваскуляризация глаза; кишечные воспаления, в том числе болезнь Крона, язвенный колит, воспалительная болезнь кишечника, целиакии, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, или мастоцитоз; нейродегенеративные заболевания, в том числе заболевание двигательных нейронов,
 20 болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, ишемия головного мозга, или нейродегенеративное заболевание вызванные травматическим поражением, инсультом, глутаматной нейротоксичностью или гипоксией; ишемическое/реперфузионное поражение при инсульте, ишемия миокарда, ишемия почки, сердечные приступы, гипертрофия сердца, атеросклероз и
 25 артериосклероз, гипоксия органа или агрегация тромбоцитов;

заболевания, патологические состояния или нарушения кожи, в том числе атопический дерматит, дерматит рук, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит, нейродерматит, периоральный дерматит, стаз дерматит, дисгидротическая экзема, кератодерматит, монетовидный дерматит,
 30 себорейный дерматит, дерматит века, пеленочный дерматит, дерматомиозит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, гнездная алопеция, витилиго, розовые угри, буллезный эпидермолиз, волосяной лишай, себорейная экзема, пузырчатка, вульвовагинит, акне, хроническая спонтанная крапивница, хроническая идиопатическая крапивница, хроническая физическая крапивница, болезнь Фогта-Койанаги-Харада,
 35 невус/невусы Саттона, постлевоспалительная гипопигментация, старческая лейкодерма, вызванная химикатом/лекарственным средством лейкодерма, кожная красная волчанка, дискоидная волчанка, пустулезное высыпание, пемфигоид, синдром Свита, гнойный гидраденит, псориаз, бляшковидный псориаз, пустулезный псориаз, псориаз ногтей, флексуральный псориаз, каплевидный псориаз, псориатический артрит, псориатическая
 40 эритродермия, или обратный псориаз;

аллергические реакции, в том числе аллергический дерматит у млекопитающих (включая аллергические заболевания лошадей, такие как гиперчувствительность к укусам), летняя экзема, сладкий зуд у лошадей, вспучивание, воспалительная болезнь дыхательных путей, рецидивирующая обструкция дыхательных путей,
 45 гиперчувствительность дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких;

астма и другие обструктивные заболевания дыхательных путей, в том числе хроническая или застарелая астма, поздняя астма, бронхит, бронхиальная астма,

аллергическая астма, наследственная астма, приобретенная астма, или вызванная пылью астма; и,

отторжение трансплантата, в том числе отторжение трансплантата островковых клеток поджелудочной железы, отторжение трансплантата костного мозга, реакция "трансплантат против хозяина", отторжение трансплантата органа и клетки, такого как костный мозг, хрящ, роговица, сердце, межпозвоночный диск, островок, почки, конечность, печень, легкие, мышца, миобласт, нерв, поджелудочная железа, кожа, тонкая кишка или трахея, или ксенотрансплантата.

Настоящее изобретение будет дополнительно понято из последующего описания, приведенного только для примера. Настоящее изобретение относится к классу производных аминопиримидинила. В частности, настоящее изобретение относится к аминопиримидинилам, применимым в качестве ингибиторов JAKs. Хотя настоящее изобретение таким образом не ограничивается, оценка разных аспектов настоящего изобретения будет получена с помощью последующего обсуждения и примеров.

Термины "изолированное" и "в изолированной форме" означает, что соединение или его соль для соединения означают физическое состояние соединения после выделения из процесса синтеза, например, из реакционной смеси. Таким образом, термины "изолированное" и "в изолированной форме" означают физическое состояние указанного соединения после получения из процесса из процесса или процессов очистки, описанных в настоящем изобретении или известных специалисту в данной области техники (например, хроматографии, перекристаллизации и т.п.) в достаточно чистом виде, характеризуемом по стандартным аналитическим методикам, описанным в настоящем изобретении, или хорошо известным специалисту в данной области техники. В качестве примеров, методики очистки, раскрытые в настоящем изобретении (например, методики ЖХ-МС и ЖХ-МС/МС), приводят к выделенным формам предлагаемых соединений. Следует ожидать, что такие методики выделения и очистки дадут чистый продукт, содержащий не менее примерно 70%, не менее примерно 80%, не менее примерно 90%, не менее примерно 95%, не менее примерно 97% или не менее примерно 99 мас. % соединения или его соли.

Термин "субъект" означает млекопитающих, например, домашних животных или комнатных животных. "Пациент", "индивидуум" или "субъект" используемые взаимозаменяемым образом, означает млекопитающее, более предпочтительно человека.

Термин "комнатное животное" или "комнатные животные" означает животных, которых держат, как комнатных животных или животного в доме. Примеры комнатных животных включают собак, кошек и грызунов, включая хомяков, морских свинок, песчанок, кроликов, хорьков и птиц.

Термин "домашнее животное" означает животных, выращиваемых или разводимых в сельскохозяйственном секторе для получения продуктов, таких как пища или волокно, или с целью их использования для работы. В некоторых вариантах осуществления домашние животные являются подходящими для потребления млекопитающими, например, людьми. Примеры домашних животных включают крупный рогатый скот, коз, лошадей, свиней, овец, включая ягнят, и кроликов, а также птиц, таких как куры, утки и индейки.

Если в настоящем изобретении не приведено другое определение, научные и технические термины, используемые в настоящем изобретении, обладают значениями, которые обычно известны специалистам с общей подготовкой в данной области техники.

Если заместители описаны, как "независимо выбранные" из группы, каждый заместитель выбран независимо от другого. Поэтому все заместители могут быть

одинаковыми или отличающимися от другого заместителя (заместителей).

Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, означает обращение, облегчение, подавление прогрессирующего, задержку прогрессирующего, задержку начала или предупреждение нарушения или патологического состояния, к которому относится этот термин, или одного или большего количества симптомов такого нарушения или патологического состояния. Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении если не указано иное, означает акт лечения, как "лечение" определено непосредственно перед этим.

Термин "селективный" при использовании в настоящем изобретении для описания функционально определенного рецептора лиганда или ингибитора фермента означает селективный для определенного рецептора или подтипа фермента по сравнению с другими подтипами рецептора или фермента такого же семейства. Например, селективный ингибитор ТУК2/ЈАК1 представляет собой соединение, которое ингибирует подтип фермента ТУК2/ЈАК1 активнее, чем другой подтип фермента ЈАК. Такая селективность означает в одном варианте осуществления не менее чем 2-кратную активность (определенную по обычным анализам связывания), или в другом варианте осуществления не менее чем 10-кратную, или в другом варианте осуществления не менее чем 100-кратную.

Термин "терапевтически эффективное" указывает на способность средства предупреждать или уменьшать тяжесть нарушения. Выражение "терапевтически эффективное" следует понимать, как эквивалентное выражению "эффективно для лечения, предупреждения или ослабления" и оба предназначены для описания количества каждого средства, которое выполнит задачу снижения тяжести рака, сердечно-сосудистого заболевания или боли и воспаления и частоты случаев при лечении каждым средством по отдельности.

"Фармацевтически приемлемая" означает пригодная для применения у субъекта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 приведена порошковая рентгенограмма кристаллического ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона и в таблице 1 ниже в настоящем изобретении приведены дифракционные пики с использованием значений 2-тета.

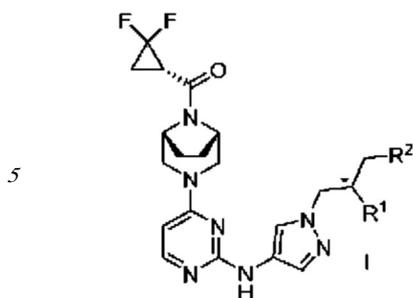
На фиг.2 приведено изменение в процентах содержания биомаркера CXCL10 после местного нанесения 1% препарата примера 1 и соединения 2 в ex vivo исследовании стимулированной посредством Th2 кожи человека в соответствии с приведенным ниже описанием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами ЈАК, применимыми для лечения заболеваний и патологических состояний, связанных с нарушением регуляции ЈАК, в частности, ТУК2/ЈАК1. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие фермента модуляторы ЈАК, а также способам лечения и/или предупреждения таких заболеваний и патологических состояний.

Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы I:

45



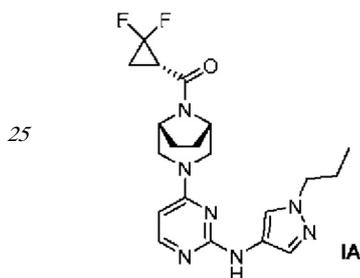
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 все независимо означают водород или гидроксигруппу; где R^1 и R^2 оба не означают гидроксигруппу. Ниже описан ряд вариантов осуществления (E) первого объекта настоящего изобретения, где для удобства оно обозначено с помощью E1.

15 E1. Соединение формулы I, определенное выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

E2. Соединение по параграфу E1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 означает гидроксигруппу, и R^2 означает водород.

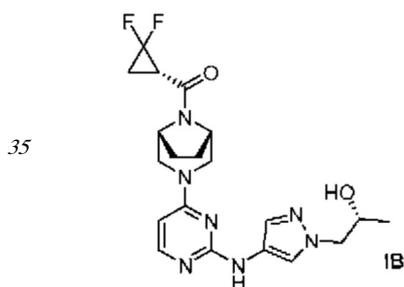
20 E3. Соединение по параграфу E1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 означает водород, и R^2 означает гидроксигруппу.

E4. Соединение по параграфу E1 формулы IA:



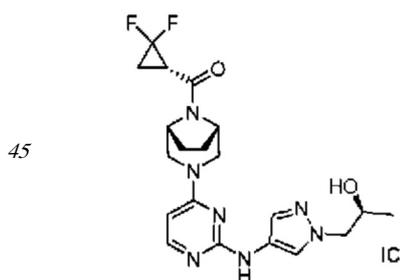
или его фармацевтически приемлемая соль.

E5. Соединение по параграфу E1 формулы IB:



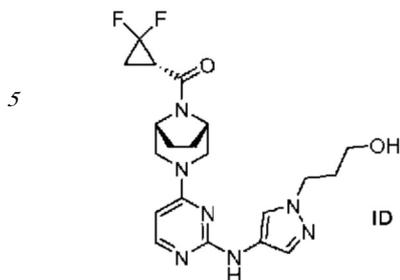
или его фармацевтически приемлемая соль.

E6. Соединение по параграфу E1 формулы IC:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Е7. Соединение по параграфу Е1 формулы ID:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Е8. Соединение по параграфу Е1, выбранное из группы, состоящей из следующих:
 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон;

15 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон;

((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; и,

20 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; или его фармацевтически приемлемая соль.

Е9. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

Е10. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

Е11. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

Е12. ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

Е13. Соединение по любому из параграфов Е1-Е12 или его фармацевтически приемлемая соль в изолированной форме.

Е14. Соединение по любому из параграфов Е1-Е13 или его фармацевтически приемлемая соль в кристаллическом виде.

Е15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из параграфов Е1-Е13 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Е16. Способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор ТУК2/ЈАК1, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из параграфов Е1-Е14 или его фармацевтически приемлемой соли.

Е17. Способ лечения или предупреждения воспалительного или аутоиммунного патологического состояния, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из параграфов Е1-Е14 или его фармацевтически приемлемой соли.

Е18. Способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из следующих: воспаление, аутоиммунное заболевание, нейровоспаление, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии,

системная красная волчанка, волчаночный нефрит, остеоартрит, подагрический артрит, боль, лихорадка, саркоидоз легкого, силикоз, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, инфаркт миокарда, тромбоз, застойная сердечная недостаточность и реперфузионное поражение сердца, кардиомиопатия, инсульт, ишемия, реперфузионное поражение, отек головного мозга, травма головного мозга, нейродегенерация, заболевание печени, воспалительная болезнь кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, нефрит, ретинит, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, глаукома, диабет (типа 1 и типа 2), диабетическая невропатия, вирусная и бактериальная инфекция, миалгия, эндотоксический шок, синдром токсического шока, остеопороз, рассеянный склероз, эндометриоз, менструальные боли, вагинит, кандидоз, рак, фиброз, ожирение, мышечная дистрофия, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, витилиго, болезнь Альцгеймера, гиперемия кожи, экзема, псориаз, атопический дерматит, солнечный ожог, келоид, гипертрофический рубец, ревматические заболевания, крапивница, дискоидная волчанка, кожная волчанка, волчанка центральной нервной системы, псориазический артрит, астма, аллергическая астма, интерферопатии типа I, в том числе синдром Айкарди-Гутьереса и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона типа I, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, рецидивирующий ремиттирующий рассеянный склероз, неалкогольная жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит, склеродермия, гнездная алопеция, рубцевание алопеция, пруриго, узловатая почесуха, хронический зуд неизвестного происхождения, болезни, вызываемые лишайниками, красный плоский лишай, синдром Стивенса-Джонсона, спондилопатия, миозит, васкулит, пузырчатка, волчанка, большое депрессивное расстройство, аллергия, сухой кератит, отторжение трансплантата, рак, септический шок, кардиопульмональная дисфункция, острое респираторное заболевание, анкилозирующий спондилит, кахексия, хроническая реакция "трансплантат против хозяина", острая реакция "трансплантат против хозяина", брюшная спру, идиопатическая тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура, тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура, злокачественная миастения, синдром Шегрена, эпидермальная гиперплазия, воспаление хряща, разрушение кости, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, пауциартикулярный ювенильный ревматоидный артрит, многосуставной ювенильный ревматоидный артрит, системное начало ювенильного ревматоидного артрита, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный энтеропатический артрит, ювенильный синдром Ретера, синдром SEA, ювенильный дерматомиозит, ювенильный псориазический артрит, ювенильная склеродермия, ювенильная системная красная волчанка, ювенильный васкулит, пауциартикулярный ревматоидный артрит, многосуставной ревматоидный артрит, системное начало ревматоидного артрита, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Ретера, миелит, полимиелит, дерматомиелит, нодозный полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическая полимиалгия, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, дерматит, болезнь Стилла, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Гийена-Барре, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, феномен Рейно, псориазическая эпидермальная гиперплазия, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, псориазическая эритродермия, иммунопатологическое нарушение, связанное с активностью или обусловленное активностью патогенных лимфоцитов, неинфекционный увеит, болезнь Бехчета и синдром Фогта-Койанаги-Харада, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения

по любому из параграфов E1-E14 или его фармацевтически приемлемой соли.

E19. Способ по любому из параграфов E16-E18, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

- 5 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон;
 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон;
 ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; и,
 10 ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; или его фармацевтически приемлемая соль.

E20. Способ по любому из параграфов E16-E18, где соединением является ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; или его фармацевтически приемлемая соль в изолированной форме.

E21. Способ по любому из параграфов E16-E18, где соединением является ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон; или его фармацевтически приемлемая соль в изолированной форме.

E22. Способ по любому из параграфов E16-E19, где заболеванием или патологическим состоянием является псориаз.

E23. Способ по любому из параграфов E16-E19, где заболеванием или патологическим состоянием является атопический дерматит.

25 E24. Способ по любому из параграфов E16-E19, где заболеванием или патологическим состоянием является экзема руки.

E25. Способ по любому из параграфов E16-E19, где заболеванием или патологическим состоянием является зуд.

30 E26. Способ по любому из параграфов E16-E19, где заболеванием или патологическим состоянием является кожная волчанка.

E27. Способ по любому из параграфов E16-E19, где соединение вводят местно.

E28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из параграфов E1-E14 для приготовления лекарственного средства для лечения нарушения, для которого показан ингибитор ТУК2/JAK1.

35 E29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из параграфов E1-E14 для применения для лечения нарушения, для которого показан ингибитор ТУК2/JAK1.

40 E30. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение в изолированной форме или его фармацевтически приемлемую соль по любому из параграфов или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных фармакологически активных соединений.

E40. Соединение по параграфу E4 в кристаллическом виде, обладающее порошковой рентгенограммой, содержащей дифракционные пики при 4,6, 9,2, 18,5, и $19,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

45 В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, использующееся в соответствии со способом, составляет от 0,01 мг/кг массы тела/сутки до 100 мг/кг массы тела/сутки. В некоторых других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество, использующееся в соответствии со способом, составляет от 0,1 мг/кг массы тела/сутки до 10 мг/кг массы тела/сутки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к местному фармацевтическому препарату, содержащему активное средство, содержащееся в концентрации от примерно 0,0001% до примерно 10,0% (мас./мас.). В другом варианте осуществления активное средство содержится в концентрации от примерно 0,001% до примерно 3,0% (мас./мас.). В другом варианте осуществления активное средство содержится в концентрации от примерно 0,01% до примерно 3,0% (мас./мас.).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие одинаковой молекулярной формулой, но различающиеся по характеру или последовательности связывания их атомов или по расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Этими

стереоизомерами являются "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Термины "R" и "S", используемые в настоящем изобретении, являются конфигурациями, определенными в публикации IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Энантиомеры, предлагаемые в настоящем изобретении, обозначенные

посредством (R), (S), или *, в основном не содержат другой энантиомер. "В основном не содержит" означает, что энантиомерный избыток больше примерно 90%, предпочтительно больше примерно 95% и более предпочтительно больше примерно 99%. В контексте энантиомерного избытка термин "примерно" означает $\pm 1,0\%$. Символ * обозначает хиральный атом, который обладает (R) или (S) стереохимической конфигурацией в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Настоящее изобретение включает разные стереоизомеры и их смеси, которые специально включены в объем настоящего изобретения. Стереоизомеры включают энантиомеры и смеси энантиомеров. Отдельные стереоизомеры соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить синтетически из имеющихся в продаже исходных веществ, которые содержат асимметрические или хиральные центры, или путем получения рацемических смесей с последующим разделением, хорошо известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Эти методики разделения включают, но не ограничиваются только ими, (1) добавление хирального вспомогательного вещества к смеси энантиомеров, разделение полученной смеси диастереоизомеров путем перекристаллизации или хроматографии и отделение оптически чистого продукта от вспомогательного вещества или (2) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, не обозначенные с помощью (R), (S), или *, могут существовать, как рацематы (т.е. 50% (R) и 50% (S)) или как смесь двух энантиомеров, где один энантиомер находится в избытке. Например, смеси энантиомеров могут содержать 51% (R) энантиомера и 49% (S) энантиомера или наоборот, или любую комбинацию (R) и (S) кроме рацемической смеси, содержащей 50% (R) и 50% (S).

В объем описанных соединений входят все изомеры (например, цис-, транс-, или диастереоизомеры) соединений, описанных в настоящем изобретении, по отдельности, а также любые смеси. Все эти формы, включая энантиомеры, диастереоизомеры, цис, транс, син, анти, сольваты (включая гидраты), таутомеры и их смеси, входят в описанные соединения. Стереоизомерные смеси, например, смеси диастереоизомеров, можно разделить на соответствующие изомеры известным образом с помощью подходящих методик разделения. Смеси диастереоизомеров, например, можно разделить на отдельные диастереоизомеры с помощью фракционированной кристаллизации, хроматографии, распределения между растворителями и аналогичных методик. Это

разделение можно провести на уровне одного из исходных соединений или для самих соединений формулы I, IA, IB, IC или ID. Энантиомеры можно разделить путем образования диастереоизомерных солей, например, путем образования соли с энантиомерно чистой хиральной кислотой, или с помощью хроматографии, например, с помощью ВЭЖХ, с использованием хроматографических субстратов с хиральными лигандами. Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, или их фармацевтически приемлемую соль, в которых один или большее количество атомов заменено атомами, обладающими таким не атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимися от атомной массы или атомного числа, преобладающего в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченые соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, или их фармацевтически приемлемая соль, например, включающие радиоактивный изотоп, применимы для исследования распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , являются особенно подходящими для этой цели вследствие легкости включения и имеющихся средств детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз и, следовательно, при некоторых обстоятельствах может быть предпочтительно. Замещение излучающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N . Замещение излучающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы I, IA, IB, IC или ID обычно можно получить по обычным методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники или по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах и синтезах, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо применявшегося ранее немеченого реагента.

В терапевтическом применении для лечения нарушений у млекопитающих соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащие его фармацевтические композиции можно вводить перорально, парентерально, местно, ректально, чрескожно или интестинально. Парентеральные введения включает прямые инъекции для оказания системного воздействия или прямые инъекции в пораженную область. Местное введение включает лечение кожи или органов, легко доступных при локальном введении, например, глаз или ушей. Оно также включает чрескожную доставку для оказания системного воздействия. Ректальное введение включает использование суппозиториев. Предпочтительными путями введения являются пероральный и парентеральный.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формул I, IA, IB, IC или ID включают их соли присоединения с кислотами и основаниями. Подходящие соли присоединения с кислотами образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры

включают ацетат, адипат, аспаргат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдизилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напзилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Подходящие соли присоединения с основаниями образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

Также могут образоваться гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфат и гемисоли кальция. Обзор подходящих солей, см. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I, IA, IB, IC или ID можно получить соответственно по одной или большему количеству из трех методик: (i) по реакции соединения формулы I, IA, IB, IC или ID с желательной кислотой; (ii) путем удаления лабильной в кислоте или основании защитной группы из подходящего предшественника соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, или путем раскрытия цикла подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желательной кислоты или основания; или (iii) путем превращения одной соли соединения формулы I, IA, IB, IC или ID в другую по реакции с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки. Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученную соль можно осадить и собрать фильтрованием или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может меняться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Настоящее изобретение также включает следующие варианты осуществления: соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемая соль, определенное в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения в качестве лекарственного средства;

соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемая соль, определенное в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения для лечения патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из следующих: воспаление, аутоиммунное заболевание, нейровоспаление, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, остеоартрит, подагрический артрит, боль, лихорадка, саркоидоз легкого, силикоз, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, инфаркт миокарда, тромбоз, застойная сердечная недостаточность и реперфузионное поражение сердца, кардиомиопатия, инсульт, ишемия, реперфузионное поражение, отек головного мозга, травма головного мозга, нейродегенерация, заболевание печени, воспалительная болезнь кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, нефрит, ретинит, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, глаукома, диабет (типа 1 и типа 2), диабетическая невропатия, вирусная и бактериальная инфекция, миалгия, эндотоксический шок, синдром токсического шока, остеопороз, рассеянный склероз, эндометриоз, менструальные боли, вагинит, кандидоз, рак, фиброз, ожирение, мышечная дистрофия, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, витилиго, болезнь

Альцгеймера, гиперемия кожи, экзема, псориаз, атопический дерматит, солнечный ожог, келоид, гипертрофический рубец, ревматические заболевания, крапивница, дискоидная волчанка, кожная волчанка, волчанка центральной нервной системы, псориатический артрит, астма, аллергическая астма, интерферопатии типа I, в том числе синдром Айкарди-Гутьереса и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона типа I, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, рецидивирующий ремиттирующий рассеянный склероз, неалкогольная жировая инфильтрация печени, неалкогольный стеатогепатит, склеродермия, гнездная алопеция, спондилопатия, миозит, васкулит, пузырьчатка, волчанка, большое депрессивное расстройство, аллергия, сухой кератит, отторжение трансплантата, рак, септический шок, кардиопульмональная дисфункция, острое респираторное заболевание, анкилозирующий спондилит, кахексия, хроническая реакция "трансплантат против хозяина", острая реакция "трансплантат против хозяина", брюшная спру, идиопатическая тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура, злокачественная миастения, синдром Шегрена, эпидермальная гиперплазия, воспаление хряща, разрушение кости, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, пауциартикулярный ювенильный ревматоидный артрит, многосуставной ювенильный ревматоидный артрит, системное начало ювенильного ревматоидного артрита, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный энтеропатический артрит, ювенильный синдром Ретера, синдром SEA, ювенильный дерматомиозит, ювенильный псориатический артрит, ювенильная склеродермия, ювенильная системная красная волчанка, ювенильный васкулит, пауциартикулярный ревматоидный артрит, многосуставной ревматоидный артрит, системное начало ревматоидного артрита, энтеропатический артрит, реактивный артрит, синдром Ретера, миелит, полимиелит, дерматомиелит, нодозный полиартериит, гранулематоз Вегенера, артериит, ревматическая полимиалгия, саркоидоз, склероз, первичный билиарный склероз, склерозирующий холангит, дерматит, болезнь Стилла, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Гийена-Барре, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, феномен Рейно, псориатическая эпидермальная гиперплазия, бляшковидный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, иммунопатологическое нарушение, связанное с активностью или обусловленное активностью патогенных лимфоцитов, неинфекционный увеит, болезнь Бехчета или синдром Фогта-Койанаги-Харада;

способ лечения заболевания, для которого показан ингибитор JAK1, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемой соли, определенное в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении;

применение соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемой соли, определенное в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор JAK1;

соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемая соль, определенное в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, для применения для лечения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор JAK1;

фармацевтическая композиция для лечения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор JAK1, содержащая соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемую соль, определенное в любом

из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к любым применениям, способам или композициям, определенным выше, где соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим фармакологически активным соединением, предпочтительно одного из функционально определенных классов или конкретных соединений, перечисленных ниже. Эти средства можно вводить как часть одной или отдельных дозированных форм, одним или разными путями введения и в одном или разных режимах введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

Подходящие средства для применения в комбинированной терапии с соединением формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемой солью включают следующие: сульфасалазин, месалазин, преднизон, азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб, белимумаб, бецертолизумаб, натализумаб, ведолизумаб, гидрокортизон, будесонид, циклоспорин, такролимус, фексофенадин, 6-меркаптопурин, метотрексат, урсодезоксихолевая кислота, обетихолевая кислота, антигистамины, рифампин, преднизон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксихлорохин, мофетил, микофенолят натрия, такролимус, лефлуноמיד, хлорохин и хинакрин, талидомид, ритуксан, NSAIDs, солюмедрол, депомедрол и дексаметазон.

Другие средства, подходящие для применения комбинированной терапии с соединением формулы I, IA, IB, IC или ID, или его фармацевтически приемлемой солью, включают следующие: антагонист активирующего 5-липоксигеназу белка (FLAP); антагонист лейкотриена (LTRA), такой как антагонист LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ или CysLT₂, например, монтелукаст или зафирлукаст; антагонист гистаминового рецептора, такой как антагонист гистаминового рецептора типа 1 или антагонист гистаминового рецептора типа 2, например, лоратидин, фексофенадин, деслоратидин, левоцетиризин, метапирин или цетиризин; агонист α1-адренорецептора или агонист α2-адренорецептора, например, фенилэфрин, метоксамин, оксиметазолин или метилнорэфрин; антагонист мускаринового M3 рецептора, например, тиотропий или ипратропий; двойной антагонист/β2 агонист мускаринового M3 рецептора; ингибитор PDE, такой как ингибитор PDE3, ингибитор PDE4 или ингибитор PDE5, например, теofilлин, силденафил, варденафил, тадалафил, ибудиласт, циломиласт или рофлумиласт; хромглицат натрия или недокромил-натрий; ингибитор циклооксигеназы (COX), такой как неселективный ингибитор (например, аспирин или ибупрофен) или селективный ингибитор (например, целекоксиб или валдекоксиб); глюкокортикостероид, например, флутиказон, мометазон, дексаметазон, преднизолон, будесонид, циклезонид или бекламетазон; противовоспалительные моноклональные антитела, например, инфликсимаб, адалимумаб, танезумаб, ранибизумаб, бевацизумаб или меполизумаб; агонист β2, например, салметерол, албутерол, сальбутамол, фенотерол или формотерол, в особенности агонист β2 длительного действия; антагонист интегрин, например, натализумаб; ингибитор молекулы адгезии, такой как антагонист VLA-4; антагонист кининового B₁ или B₂ рецептора; иммуносупрессивное средство, такое как ингибитор пути IgE (например, омализумаб) или циклоспорин; ингибитор матриксной металлопротеазы (MMP), такой как ингибитор MMP-9 или MMP-12; антагонист тахикининового NK₁, NK₂ или NK₃ рецептора; ингибитор протеазы, такой как ингибитор эластазы, химазы или катеопсина G; агонист аденозинового A_{2a} рецептора; антагонист аденозинового A_{2b} рецептора; ингибитор урокиназы; агонист допаминового рецептора (например, ропинирол), частичный агонист допаминового D2 рецептора (например,

бромкриптин); модулятор пути NFκB, такой как ингибитор ИКК; другой модулятор пути передачи сигналов цитокина, такой как ингибитор киназы JAK, киназы syk, киназы p38, киназы SPHK-1, киназы Rho, EGF-R или МК-2; муколитическое, мукокинетическое или проивокашлевое средство; антибиотик; протвовирусное средство; вакцина; хемокин; 5 блокатор эпителиальных натриевых каналов (ENaC) или ингибитор эпителиальных натриевых каналов (ENaC); агонист нуклеотидного рецептора, такой как P2Y2 агонист; ингибитор тромбоксана; ниацин; ингибитор 5-липоксигеназы (5-L0), например, zileuton; фактор адгезии, такой как VLAМ, ICAM или ELAM; антагонист рецептора CRTH₂ (DP₂); антагонист рецептора простагландина D₂ (DP₁); ингибитор гематопоетической 10 простагландин D2 синтазы (HPGDS); интерферон-β; растворимый рецептор человека TNF, например, этанерцепт; ингибитор HDAC; ингибитор фосфоинозитотид-3-киназы гамма (PI3Kγ); ингибитор фосфоинозитид-3-киназы дельта (PI3Kδ); антагонист рецептора CXCR-1 или CXCR-2; ингибитор IRAK-4; и ингибитор TLR-4 или TLR-9, включая фармацевтически приемлемые соли специально названных соединений. Средства можно 15 вводить с другим активным средством, где второе активное средство можно вводить перорально или местно.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения заболевания, патологического состояния или нарушения, связанного с JAK, у субъекта, такого как человек или млекопитающее, не являющееся человеком, 20 включающим введение эффективного количества одного или большего количества соединений, описанных в настоящем изобретении нуждающемуся в нем субъекту. Патологические состояния, при которых селективное воздействие на путь JAK или модулирование киназ JAK является терапевтически применимым, включают, в частности, следующие: артрит, астма, аутоиммунные заболевания, раковые заболевания или 25 опухоли, диабет, некоторые глазные болезни, нарушения или патологические состояния, воспаление, кишечные воспаления, аллергии или патологические состояния, нейродегенеративные заболевания, псориаз и отторжение трансплантата.

Одним путем осуществления настоящего изобретения является введение соединения формулы I, IA, IB, IC или ID в форме пролекарства. Так, некоторые производные 30 соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, которые сами могут обладать низкой фармакологической активностью или не обладать такой активностью, при введении в организм или нанесении на него могут превратиться в соединение формулы I, IA, IB, IC или ID, обладающее желательной активностью, например, вследствие 35 гидролитического расщепления, в частности, гидролитического, стимулированного ферментом эстеразой или пептидазой. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация о применении пролекарств приведена в публикациях 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol.14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American 40 Pharmaceutical Association). Reference can also be made to Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 и Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

Пролекарства в контексте настоящего изобретения, например, можно получить путем замены соответствующих функциональных групп, содержащихся в соединениях формулы I, IA, IB, IC или ID, некоторыми фрагментами, известными специалистам в 45 данной области техники, как "профрагменты", описанные, например, в 'Design of Prodrugs' by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Таким образом, пролекарством в контексте настоящего изобретения является (a) сложноэфирное или амидное производное гидроксигруппы в соединении формулы I, IA, IB, IC или ID; (b) сложноэфирное, карбонатное, карбаматное, фосфатное или простое

эфирное производное гидроксигруппы в соединении формулы I, IA, IB, IC или ID; (c) амидное, иминное, карбаматное или аминное производное аминогруппы в соединении формулы I, IA, IB, IC или ID; (d) оксимное или иминное производное карбонильной группы в соединении формулы I, IA, IB, IC или ID.

5 Некоторые конкретные примеры пролекарств в контексте настоящего изобретения включают такие случаи:

(i) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит гидроксигруппу

(ii) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит гидроксигруппу (-OH), ее сложноэфирное производное, такое как соединение, в котором водород гидроксигруппы соединения формулы I, IA, IB, IC или ID заменен на -CO(C₁-C₈ алкил) (например, метилкарбонил) или спирт этерифицирован аминокислотой;

(iii) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит гидроксигруппу (-OH), ее простой эфир, такое как соединение, в котором водород гидроксигруппы соединения формулы I, IA, IB, IC или ID заменен на (C₁-C₈ алкил) C(=O)OCH₂- или -CH₂OP(=O)(OH)₂;

(iv) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит гидроксигруппу (-OH), ее фосфат, такое как соединение, в котором водород гидроксигруппы соединения формулы I, IA, IB, IC или ID заменен на -P(=O)(OH)₂ или -P(=O)(ONa)₂ или -P(=O)(O⁻)₂Ca²⁺;

(v) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит вторичную аминогруппу (-NHR, где R ≠ H), ее амид, например, соединение, в котором, как это может быть, один или оба водорода аминогруппы соединения формулы I, IA, IB, IC или ID заменен/заменены на (C₁-C₁₀) алканоил, -COCH₂NH₂ или аминогруппа дериватизирована аминокислотой;

(vi) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит первичную или вторичную аминогруппу (-NH₂ или -NHR, где R ≠ H), ее амин, например, соединение, в котором, как это может быть, один или оба водорода аминогруппы соединения формулы I, IA, IB, IC или ID заменен/заменены на -CH₂OP(=O)(OH)₂.

Указания на соединения формулы I, IA, IB, IC или ID включают сами соединения и их пролекарства. Настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, IA, IB, IC или ID, а также фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

В объем настоящего изобретения также входят активные метаболиты соединений формулы I, IA, IB, IC или ID, т.е. соединения, образовавшиеся *in vivo* после введения лекарственного средства, часто путем окисления или дезалкилирования. Некоторые примеры метаболитов в контексте настоящего изобретения включают

(i) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит метиленовую группу, ее гидроксиметиленовое производное (-CH₂- → -CHOH):

(ii) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит производное его третичной аминогруппы, вторичной аминогруппы (-NRR' → -NHR или -NHR'); и,

(iii) когда соединение формулы I, IA, IB, IC или ID содержит вторичную аминогруппу, ее первичное производное (-NHR → -NH₂).

Фармацевтические композиции или препараты

45 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям или препаратам, содержащим терапевтически эффективное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Фармацевтические композиции

или препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить людям и другим млекопитающим местно, перорально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, внутривнутрибрюшинно, буккально, как пероральный спрей, как назальный спрей, ректально, как суппозиторий, или в форме липосомы.

5 Типичную фармацевтическую композицию или препарат готовят путем смешивания соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с носителем или разбавителем. Подходящие носители и разбавители включают такие материалы, как углеводы, воска, растворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, вода и т.п. То, какой конкретный носитель, 10 разбавитель или инертный наполнитель используется, зависит от средств и цели, для которой приготовлено соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.п. и их смеси. Препараты также могут включать один или большее количество буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивов, 15 поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, замутняющих агентов, агентов, придающих скользкость, технологических добавок, окрашивающих агентов, подсластителей, отдушек, вкусовых агентов, и другие известные добавки с обеспечением привлекательного внешнего вида лекарственного средства (т.е. соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтической композиции) или средства для приготовления фармацевтического 20 продукта (т.е. для использования для приготовления лекарственного средства).

Препараты можно приготовить по обычным методикам растворения и смешивания. Например, партию лекарственного вещества (т.е. соединения, предлагаемое в настоящем 25 изобретении, или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или большего количества носителей, описанных выше. Скорость растворения плохо растворимых в воде соединений можно увеличить путем использования высушенной распылением дисперсии, 30 такой как описанные в Takeuchi, H., et al. f in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants", J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); и EP 0901786 B1 (US 2002/009494), включенных в настоящее изобретение в качестве ссылки. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обычно готовят в виде фармацевтических дозированных форм для 35 обеспечения легко контролируемой дозировки лекарственного препарата для предоставления пациенту обладающего превосходным внешним видом и удобного в использовании продукта.

Фармацевтическую композицию или препарат, предназначенный для использования, в зависимости от методики, используемой для введения лекарственного препарата, 40 можно упаковать по-разному. Обычно продукт, предназначенный для распространения, включает контейнер, содержащий помещенный в него фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры включают такие материалы, как флаконы (пластмассовые и стеклянные), пакеты, ампулы, пластмассовые мешки, металлические цилиндры и т.п. Контейнер также может включать защищающее от 45 неумелого обращения устройство, предназначенное для предупреждения непреднамеренного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, на которой описано содержимое контейнера. На этикетке также могут находиться соответствующие предупреждающие сообщения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает среду-носитель, которая обеспечивает надлежащую доставку эффективного количества активного средства, определенного в настоящем изобретении, не препятствует эффективности биологической активности активного средства и который достаточно нетоксичен для хозяина или пациента. Типичные носители включают воду, масла, растительные и минеральные, основы кремов, основы примочек, основы мазей и т.п. Эти основы включают суспендирующие агенты, загустители, средства, улучшающие проницаемость и т.п. Дополнительная информация о носителях приведена в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Другими примерами материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; носители, такие как масло какао и воска для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные реагенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие агенты, разделительные агенты, агенты для нанесения покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут содержаться в композиции в соответствии с решением изготовителя.

Термин "фармацевтически приемлемый местный носитель" означает фармацевтически приемлемые носители, описанные выше в настоящем изобретении, пригодные для местного применения. Неактивный жидкий или кремообразный разбавитель, способный суспендировать или растворять активное средство (средства) и нетоксичный и невоспламеняющийся при нанесении на кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни, является примером фармацевтически приемлемого местного носителя. Этот также термин специально предназначен для включения материалов носителей, утвержденных к применению в местной косметике.

Термин "местное введение" означает нанесение фармацевтического средства на наружную поверхность кожи, ногтей, волос, пальцев или ступней, так чтобы средство пересекало наружную поверхность кожи, ногтей, волос, пальцев или ступней и попадало в расположенные под ней ткани. Местное введение включает нанесение композиции на неповрежденную кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни или на нарушенную, пораженную или открытую рану на коже, ногтях, волосах, пальцах или ступнях. Местное введение фармацевтического средства может привести к ограниченному распределению средства на коже или окружающих тканях или, если средство удалено от участка лечения, в кровотоке, может привести к системному распределению средства.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают мази, пасты, кремы, примочки, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент при стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Соединения, которые являются летучими может быть необходимо

смешивать со специальными агентами для приготовления или со специальными упаковочными материалами для обеспечения надлежащей доставки дозы. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые обладают плохой проницаемостью через кожу человека, может быть необходимо дополнять усилителями проницаемости, а соединения, быстро всасывающиеся через кожу, может быть необходимо готовить с замедляющими всасывание агентами или барьерными веществами.

Мази, пасты, кремы, примочки, гели, порошки и растворы для местного введения могут содержать, в дополнение к активному соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, фармацевтически приемлемые носители, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк, оксид цинка, консерванты, антиоксиданты, отдушки, эмульгаторы, красители, инертные наполнители, средства против раздражения, агенты, придающие липкость, отдушки, замутнители, антиоксиданты, гелеобразующие агенты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смягчающие средства, окрашивающие агенты, консерванты, буферные реагенты, средства, увеличивающие проницаемость, или их смеси. Местные носители не должны препятствовать эффективности биологической активности активного средства и не быть вредными для эпителиальных клеток или их функции.

Термины "усилитель проницаемости" и "усилитель проникновения" относятся к увеличению проницаемости кожи, ногтей, волос, пальцев или ступней для лекарственного средства, чтобы увеличивалась скорость проникновения лекарственного средства через кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни. Усиленное проникновение, обеспечиваемое применением таких усилителей, можно наблюдать, например, путем измерения скорости диффузии лекарственного средства через кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни животного или человека с использованием прибора с диффузионной ячейкой. Диффузионная ячейка описана в публикации Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pp.161-162. Термин "усилитель проницаемости" и "усилитель проникновения" относится к агенту или смеси агентов, которые, по отдельности или в комбинации увеличивают проницаемость кожи, ногтей, волос, пальцев или ступней для лекарственного средства.

Термин "чрескожная доставка" означает диффузию средства через кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни после местного введения или другого нанесения композиции. Роговой слой действует в качестве барьера и немногие фармацевтические средства способны проникать через неповрежденную кожу. В отличие от этого, эпидермис и дерма проницаемы для многих растворенных веществ и поэтому всасывание лекарственных средств легче происходит через кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни, на которых истерт или иным образом удален роговой слой и открыт эпидермис. Чрескожная доставка включает инъекцию или другую доставку через часть кожи, ногтей, волос, пальцев или ступней или слизистую оболочку и всасывание или проникновение через остальной участок. Всасывание через неповрежденную кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни можно усилить путем внесения активного средства в подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель до нанесения на кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни. Пассивное местное введение может заключаться в нанесении активного средства прямо на участок лечения в комбинации с смягчающими средствами или средствами, улучшающими проницаемость. При использовании в настоящем изобретении чрескожная доставка включает доставку путем проникновения через

покров тела или после него, т.е. кожу, ногти, волосы, пальцы или ступни.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, порошки силикатов кальция и полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут

5 дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как цитрат натрия или фосфат кальция и/или а) наполнителями или

10 средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота; б) связующими, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь акации; с) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин; d) разрыхляющими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал,

15 альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; e) замедляющими растворение агентами, такими как парафин; f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения; g) смачивающими агентами, такими как цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция,

20 стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может содержать буферные реагенты.

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с применением

25 таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т.п.

Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в технологии приготовления

30 фармацевтических средств. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры включаемых композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воска.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В

35 дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы,

40 такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, EtOAc, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли, и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси.

Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

Термин "парентеральное" при использовании в настоящем изобретении означает

пути введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутривнутрибрюшинную, надчревную, подкожную, внутрисуставную инъекцию и вливание. Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении для парентеральной инъекции включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекции. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), подходящие их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекции, такие как этилолеат. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ.

Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулирующих матриц лекарственного средства в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликоlid. Путем подбора отношения количества лекарственного средства к количеству матрицы и конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Вводимые путем инъекции композиции-депо также можно приготовить путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Препараты для инъекции можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

Препараты для инъекции, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекции можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, соответствующий ФСША (Фармакопея США) и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекции используют жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту.

Фармацевтические композиции или препараты для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с подходящими не оказывающими раздражающее воздействие инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить в форме

липосомы. Липосомы обычно образуют из фосфолипидов или других липидных веществ и формируют с помощью родно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любые нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые липиды, способные образовать липосомы. Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в форме липосомы могут содержать, в дополнение к соединениям, предлагаемые в настоящем изобретении, стабилизаторы, консерванты и т.п. Предпочтительными липидами являются натуральные или синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), использующиеся по отдельности или вместе. Методики получения липосом известны в данной области техники. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq.

Фармацевтические композиции или препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консервирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить, используя разные антибактериальные и фунгицидные агенты, например, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и т.п. Также может быть желательно включать изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированное всасывание фармацевтической формы для инъекции можно обеспечить путем использования агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Фармацевтические композиции или препараты, предлагаемые в настоящем изобретении, могут представлять собой суспензии. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые эфиры сорбит и сорбитана, микрористаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакантовую камедь и их смеси.

Фармацевтические композиции также включают сольваты и гидраты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Термин "сольват" означает молекулярный комплекс соединения, описывающегося формулой I, IA, IB, IC или ID, включая его фармацевтически приемлемые соли, с одним или большим количеством молекул растворителя. Такими молекулами растворителя являются общеизвестные в фармацевтике, для которых известно, что они безвредны для реципиента, например, вода, этанол, этиленгликоль, (S)-пропиленгликоль, (R)-пропиленгликоль и т.п. Термин "гидрат" означает комплекс, в котором молекулой растворителя является вода. Сольваты и/или гидраты предпочтительно существуют в кристаллическом виде. Другие растворители можно использовать в промежуточных сольватах для получения более желательных сольватов. Промежуточные растворители включают, но не ограничиваются только ими, метанол, метил-трет-бутиловый эфир, этилацетат, метилацетат, 1,4-бутиндиол и т.п.

Реальные дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, можно менять, чтобы получить количество активного соединения (соединений), которое эффективно для обеспечения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиций и пути введения. Выбранные дозы зависят от активности конкретного соединения, пути введения, тяжести патологического состояния, подвергающегося лечению, и состояния и анамнеза пациента, подвергающегося лечению. Однако в данной области техники известно, что начинают с доз соединения, меньших необходимых для обеспечения желательного

терапевтического эффекта и постепенно увеличивают дозы до обеспечения желательного эффекта.

5 Полная суточная доза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, вводимых человеку или низшему животному, может находиться в диапазоне от примерно 0,000001 до примерно 10 мг/кг/сутки. Для перорального введения, более предпочтительные дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 1 мг/кг/сутки. Для местного введения более предпочтительные дозы могут находиться в диапазоне от 0,00001 мг/кг/сутки до примерно 5 мг/кг/сутки. При желании эффективную суточную дозу можно разделить на несколько доз для введения, например, двух четырех отдельных доз в сутки.

10 Методики синтеза

Следующие схемы и текстовые описания предоставляют подробное описание получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по любой методике, известной 15 в данной области техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, описанным со ссылкой на следующие схемы, или с помощью конкретных методик, описанных в примерах, или по аналогичным им методикам.

20 Специалист в данной области техники должен понимать, что экспериментальные условия, приведенные на следующих схемах, являются иллюстративными для подходящих условий проведения приведенных превращений, и может быть необходимо или желательно изменить точные используемые условия получения соединений формулы I, IA, IB, IC или ID.

Кроме того, специалист в данной области техники должен понимать, что может быть 25 необходимо или желательно на любой стадии синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, защитить одну или большее количество чувствительных групп, чтобы предупредить нежелательные побочные реакции. В частности, может быть необходимо или желательно защитить аминогруппы или карбоксигруппы. Защитные группы, используемые для получения соединений, предлагаемых в настоящем 30 изобретении, можно использовать обычным образом. См., например, описанные в публикации 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), in particular chapters 7 ("Protection for the Аминогруппу Group") and 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки, где также описаны методики удаления таких 35 групп.

Все производные формулы I можно получить по методикам, описанным в общих методиках, приведенных ниже, или по стандартным их модификациям. Настоящее изобретение также включает любой один или большее количество этих процессов получения производных формулы I, IA, IB, IC или ID, в дополнение к любым новым 40 промежуточным продуктам, используемым в настоящем изобретении. Специалист в данной области техники должен понимать, что следующие реакции можно провести при тепловом нагревании или при нагревании микроволновым излучением. Также следует понимать, что может быть необходимо или желательно провести превращения не в том порядке, как описано на схемах, или путем модификации одного или большего количества превращений и получить искомое соединение, предлагаемое в настоящем изобретении. 45

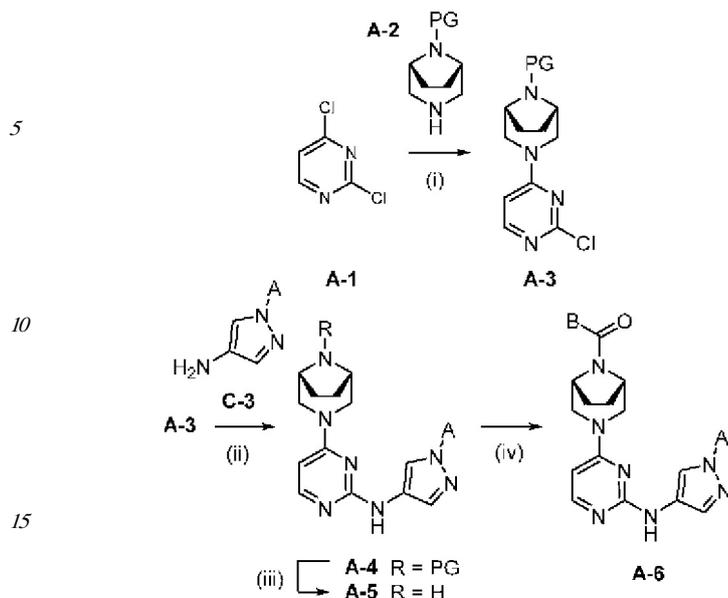
Специалист в данной области техники также должен понимать, что некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются хиральными и поэтому

их можно получить в виде рацемической или скалемической смеси энантиомеров. Разные методики доступны и хорошо известны специалистам в данной области техники для разделения энантиомеров. Предпочтительной методикой стандартного разделения энантиомеров является надкритическая жидкостная хроматография с использованием

- 5 хиральной стационарной фазы.
- Соединения формулы I, IA, IB, IC или ID можно получить из соединений A-1, A-2 и C-3 (A = н-пропил, 1-гидроксипропил или 2-гидроксипропил, или его защищенная форма), как показано на схеме A. Соединения формул A-1, A-2 и C-3 имеются в продаже или могут синтезировать специалисты в данной области техники по литературным или
- 10 описанным в настоящем изобретении методикам. Для этой цели PG означает защитную группу и обычно трет-бутоксикарбонил. Соединения формулы A-3 можно получить из соединений формул A-1 и A-2 по стадии способа (1), реакции ароматического замещения в присутствии органического основания. Предпочтительные условия включают триэтиламин в метаноле при температуре от 0°C до комнатной температуры.
- 15 Соединения формулы A-5 можно получить из соединений формулы A-3 по стадиям способа (ii) и (iii), реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы C-3 при условиях перекрестного сочетания по Бухвальду-Хартвигу или опосредуемых кислотой и при повышенных температурах с последующей реакцией удаления защитной группы, опосредуемой неорганической или органической кислотой. Типичные условия
- 20 Бухвальда-Хартвига включают подходящий палладиевый катализатор с подходящим хелатообразующим фосфиновым лигандом с неорганическим основанием в подходящем органическом растворителе при повышенных температурах при тепловом нагревании или при нагревании микроволновым излучением. Предпочтительные условия включают а) ацетат палладия(II) и 2-дициклогексилфосфино-2', 4', 6'-триизопропилбифенил или
- 25 Xantphos™ с трет-бутоксидом натрия, б) фосфат калия или карбонат цезия в ДМА при 120-140°C при нагревании микроволновым излучением или с) BrettPhos™ Pd G3 с карбонатом цезия в качестве основания и ДМА или диоксаном в качестве растворителя при 40°C. Типичные кислотные условия включают подходящую неорганическую кислоту в подходящем спиртовом растворителе при повышенных температурах при тепловом
- 30 нагревании или при нагревании микроволновым излучением. Предпочтительные условия включают концентрированную хлористоводородную кислоту в изопропанолу при 140°C при нагревании микроволновым излучением. Альтернативно, удаление защитной группы происходит *in situ* во время стадии (11). Соединения формулы A-6 (A = н-пропил, 1-гидроксипропил или 2-гидроксипропил, или его защищенная форма) можно получить
- 35 из соединений формулы A-5 по стадии способа (iv), реакции образования амидной связи с соединениями формулы BC(O)X, где X может означать хлор, гидроксигруппу, подходящую отщепляющуюся группу или ангидрид (например, (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота). Если соединения формулы BC(O)X представляют собой хлорангидриды кислоты, предпочтительные условия включают
- 40 триэтиламин в дихлорметане при комнатной температуре. Если соединения формулы BC(O)X являются карбоновыми кислотами, используют активацию карбоновой кислоты с использованием подходящего органического основания и подходящего реагента сочетания. Предпочтительные условия включают DIPEA или триэтиламин с NATU в дихлорметане или ДМФА при комнатной температуре.

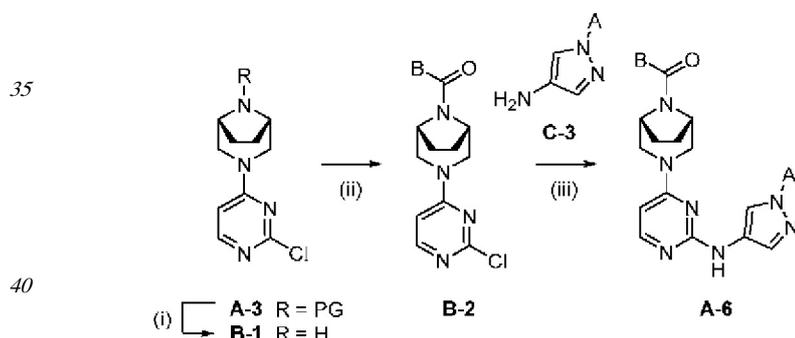
45

Схема А



Альтернативно, соединения формулы I, IA, IB, IC или ID можно получить из соединений A-3 и C-3, как показано на схеме В. Соединения формулы A-3 получают, как показано на схеме А. Соединения формулы C-3 имеются в продаже или их могут синтезировать специалисты в данной области техники по литературным или описанным в настоящем изобретении методикам. Соединения формулы B-1 можно получить из соединений формулы A-3 по стадии способа (i) реакции удаления защитной группы, опосредуемой неорганической или органической кислотой в подходящем органическом растворителе. Предпочтительные условия включают хлористоводородную кислоту или TFA в диоксане или DCM. Соединения формулы B-2 можно получить из соединений формул B-1 и BC(O)X по стадии способа (ii), реакции образования амидной связи, как показано на схеме А. Соединения формулы A-6 можно получить из соединений формулы B-2 по стадии способа (iii), реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы C-3 при условиях перекрестного сочетания по Бухвальду-Хартвигу или опосредуемых кислотой и при повышенных температурах, как описано на схеме А.

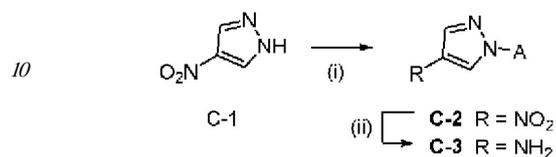
Схема В



Соединения формулы C-3, используемые на схеме А и схеме В можно получить из соединений формулы C-1, как показано на схеме С. Соединение формулы C-1 имеются в продаже или могут синтезировать специалисты в данной области техники по литературным или описанным в настоящем изобретении методикам. Соединения формулы C-2 можно получить из соединений формулы C-1 по стадии способа (i) реакции алкилирования подходящим образом замещенным алкилгалогенидом формулы AX, где X означает Cl, Br или I в присутствии неорганического или органического основания

и растворителя, такого как ДМФА, или по реакции присоединения к эпoxide в присутствии неорганического или органического основания. Соединения формулы С-3 можно получить из соединений формулы С-2 по стадии способа (ii) восстановлению, обычно проводимому в присутствии металлического катализатора, такого как палладий или никель, газообразного водорода при давлении 1-50 атм. и протонного растворителя, такого как метанол.

Схема С



Синтезы и примеры

15 Следующие неограничивающие синтезы и примеры иллюстрируют получение соединений и солей, предлагаемых в настоящем изобретении. В примерах и синтезах, приведенных ниже, и на приведенных выше схемах могут быть указаны следующие аббревиатуры, определения и аналитические методики. Также могут использоваться другие аббревиатуры, обычные в данной области техники. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, названы с помощью программного обеспечения Chemdraw Professional™ version 18.0 (Perkin Elmer) или им присвоены названия, которые согласуются с номенклатурой IUPAC.

Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях согласовались с предложенными структурами.

25 Характеристические химические сдвиги (5) приведены в миллионных долях в слабopольную сторону относительно тетраметилсилана с использованием обычных аббревиатур для обозначения основных пиков: например, с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; уш, уширенный. Для обычных растворителей для ЯМР использованы следующие аббревиатуры: CD_3CN , дейтероацетонитрил; CDCl_3 , дейтерохлороформ; DMSO-d_6 , дейтеродиметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтерометанол. Если это возможно, с помощью данных ЯМР могут быть зарегистрированы подходящие таутомеры; и некоторые обменивающиеся протоны могут не быть видимы. Некоторые резонансы в спектре ЯМР появляются в виде сложных мультиплетов, поскольку изолят представляет собой смесь двух конформеров.

35 Масс-спектры регистрировали при ионизации электронным ударом (EI), ионизации электрораспылением (ESI) или химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Наблюдающиеся ионы описаны, как $\text{MC } m/z$ и могут представлять собой положительные ионы соединения $[\text{M}]^+$, соединение с протоном $[\text{MH}]^+$ или соединение с ионом натрия $[\text{MNa}]^+$. В некоторых случаях только наблюдающиеся ионы могут быть ионами фрагментов, описанными, как $[\text{MH}-(\text{утраченный фрагмент})]^+$. Если это применимо, описанные ионы отнесены к изотопам хлора (^{35}Cl и/или ^{37}Cl), брома (^{79}Br и/или ^{81}Br) и олова (^{120}Sn).

45 Если ТСХ, хроматографию или ВЭЖХ используют для очистки соединений, специалист в данной области техники может выбрать любой подходящий растворитель или комбинацию растворителей, чтобы очистить искомое соединение. Хроматографические разделения (исключая ВЭЖХ) проводили с использованием адсорбента силикагеля, если не указано иное.

Все реакции проводили при непрерывном перемешивании в атмосфере азота или аргона, если не указано иное. В некоторых случаях реакционные смеси продували азотом или аргоном до начала реакции. В этих случаях азот или аргон пропускали через жидкую фазу смеси в течении приближенного заданного времени. Использовали
 5 имеющиеся в продаже безводные растворители. Все исходные вещества имелись в продаже. В некоторых случаях исходные вещества получали по описанным в литературе методикам. Для специалиста в данной области техники очевидно, что термин "концентрирование" при использовании в настоящем изобретении обычно означает
 10 выпаривание растворителя при пониженном давлении, обычно с помощью роторного испарителя.

В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры:

ACN: ацетонитрил;

ATM: атмосферное давление;

15 BrettPhos™ Pd G3: [(2-Ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат;

c: концентрация;

CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол;

Cs₂CO₃: карбонат цезия;

20 DCM: дихлорметан;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMA: N,N-диметилацетамид;

DMФА: N,N-диметилформаид;

ESI: ионизация электрораспылением;

25 EtOAc: этилацетат;

HATU: N- [(Диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанамминий гексафторфосфат-N-оксид;

HCl; хлористоводородная кислота;

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография;

30 HRMS: масс-спектр высокого разрешения;

H₂SO₄; серная кислота;

кг: килограмм или килограммы

KOH: гидроксид калия;

35 MeOH: метанол;

MIBK: метилизобутилкетон;

мг: миллиграмм;

мл: миллилитр;

ммоля: миллимоль;

МПа: мегапаскаль;

40 МТВЕ: метил-трет-бутиловый эфир;

NMT: не более, чем;

Pd/C: палладий на угле;

ТВАВ: тетрабутиламмонийбромид;

45 ТФА: трифторуксусная кислота;

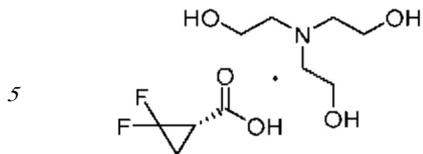
ТГФ: тетрагидрофуран;

ТСХ: тонкослойная хроматография;

ТЗР: 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид;

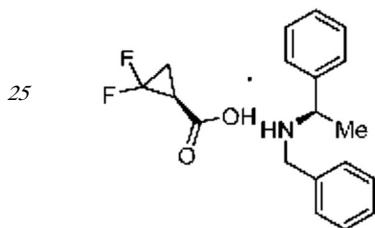
Xantphos: 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Синтез 1. Соль (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты с 2,2',2''-нитрилотрис(этан-1-олом).



В реактор объемом 100 добавляли АСN (50,0 мл) и триэтанолламин (12,2 г, 1,0 экв.). Этот раствор нагревали до 45°C и предварительно перемешанный раствор (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты, полученный, как описано в синтезе 68 в патенте US 9663526 (10, 1 г, 1,0 экв.) в МТВЕ (50,0 мл, ~20% мас./мас.) по каплям добавляли в течение 100 мин. После добавления температуру реакционной смеси поддерживали равной 45°C в течение 30 мин, затем охлаждали до 20°C со скоростью 0,25°C/мин. Смесь гранулировали в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали с помощью МТВЕ (40,0 мл), и сушили в вакууме при 50°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,85 (с, 4H), 3,61 (т, J=5,7 Гц, 6H), 2,97 (т, J=5,7 Гц, 6H), 2,38 (ддд, J=15,4, 10,8, 7,9 Гц, 1H), 1,84-1,62 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 169,0, 115,9, 113,1 (дд, J=285, 9, 281,2 Гц), 113,1, 110,3, 57,4, 56,5, 27,7, 27,6 (дд, J=12,0, 9,2 Гц), 27,6, 27,5, 16,2, 16,1 (т, J=9,8 Гц), 16,0. температура плавления: 82,4°C.

Синтез 2. Соль 2,2-дифторциклопропан-1-(S)-карбоксилата с (R)-N-бензил-1-фенилэтан-1-амином

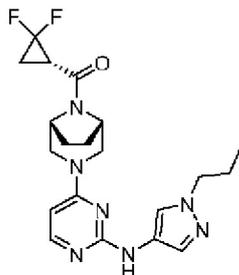


В сосуд объемом 250 мл добавляли МТВЕ (134 мл), соль (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты с 2,2',2''-нитрилотрис(этан-1-олом) (20,0 г, 1,0 экв.) предварительно перемешанный раствор серной кислоты (4,3 мл, 1,1 экв.) в воде (86,0 мл). Смесь перемешивали до растворения всех твердых веществ и затем слоят давали осесть. Слои разделяли и нижний (водный) слой повторно экстрагировали с помощью МТВЕ (58 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью азеотропной перегонки до конечной концентрации (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты в МТВЕ, равной ~15% (мас./мас.). К этому раствору по каплям в течение ~1 ч добавляли хиральный амин, (R)-(+)-N-бензил-α-метилбензиламин (13,0 г, 0,85 экв.). После добавления ~25% амина в реакционную смесь вносили затравку предварительно очищенного (R)-N-бензил-1-фенилэтан-1-амин- (S) -2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилата (50 мг, 0,002 экв.). После добавления амина дисперсию гранулировали, затем фильтровали и промывали с помощью МТВЕ (12,0 мл), который предварительно охлаждали до 10°C, и твердые вещества сушили в вакууме при 50°C. Неочищенные твердые вещества (10,57 г) возвращали в тот же сосуд и добавляли АСN (35,0 мл). Дисперсию нагревали при 80°C до полного растворения твердых веществ. Раствор охлаждали до 22°C со скоростью 0,2°C/мин и продукту давали осесть. Продукт собирали фильтрованием и промывали с помощью АСN (13,0 мл), затем сушили в вакууме при 50°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (с, 2H), 7,46 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,43-7,24 (м,

9H), 4,00 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 3,74 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,65 (с, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 1,90-1,66 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,7 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 168, 5, 142, 4, 137, 1, 129, 3, 129, 0, 128, 7, 128, 0, 127,9, 127,6, 116,0, 113,2, 113,1 (дд, J=286,1, 281,3 Гц), 110,3, 57,2, 49,8, 27,6, 27,5, 27,5 (дд, J=12,0, 9,3 Гц), 27,4, 22,5, 16,2, 16,1 (т, J=9,8 Гц), 16,07. Тпл.: 138,6°C.

Пример 1

((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон (IA).



Стадия 1А. 4-Нитро-1-пропил-1H-пиразол. Эту стадию проводили в двух параллельных партиях. Карбонат калия (1,38 г, 9,99 ммоль) при 25°C при перемешивании одной порцией добавляли к смеси 4-нитро-1H-пиразола (360 г, 3,18 моля) с ACN (3 л) и смесь нагревали примерно при 50-60°C. 1-Йодпропан (595,3 г, 3,5 моля) добавляли к смеси в течение примерно 20 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение примерно 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до примерно 25°C. Две партии реакционных смесей объединяли, разбавляли водой (3 л) и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ACN. Полученный водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4 л, 3x2 л). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 980,0 г (99%) искомого соединения в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 4,08 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,92-1,83 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 2H).

Стадия 1В. 1-Пропил-1H-пиразол-4-амингидрохлорид. Pd/C (10% Pd, 71,06 г, 66,77 ммоль) добавляли к смеси 4-нитро-1-пропил-1H-пиразола (1,04 кг, 9,93 моля) с MeOH (5 л). Смесь дегазировали и повторно заполняли аргоном (3x). Смесь нагревали при 35°C и перемешивали в атмосфере водорода примерно при 2 МПа в течение примерно 48 ч. Повторно заполняли водородом для поддержания давления, равного примерно 2 МПа. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением раствора (2,5 кг). Раствор порциями добавляли к раствору HCl в MeOH (5,99 моля, 2,35 л) примерно при 5-10°C и перемешивали в течение примерно 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и получали дисперсию (~1 л). Добавляли EtOAc (500 мл), и смесь перемешивали в течение примерно 5 мин. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (4x500 мл). Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и получали 550 г искомого соединения в виде твердого вещества. MS m/z 126,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,35 (уш с, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,05 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H), 0,79 (т, J=8,0 Гц, 3H).

Стадия 1С. трет-Бутил-(1R,5S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Искомое соединение приобретали у фирмы STA Pharmaceutical Hong Kong Limited.

Стадия 1D. 4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин. В реакционный сосуд OptiMax™ объемом 1 л помещали 50 мл изопропанола и 37,5 мл воды и добавляли трет-бутил-(1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (50,00 г, 153,9 ммоль) и 1-пропил-1H-пиразол-4-амингидрохлорид (49,76 г, 1,20 экв., 184,7 ммоль) в виде твердых веществ. Суспензию перемешивали при 65°C в течение примерно 2 ч, затем охлаждали до 45°C. К смеси добавляли 50% водный раствор КОН (77 мл, 6,0 экв.) и перемешивали при 35°C в течение примерно 20 ч. Затем суспензию охлаждали до 15°C и твердые вещества собирали фильтрованием и получали 43,51 г (90%) искомого соединения в виде почти белого твердого вещества. MS m/z 314 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 7,86 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,00 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,98 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,48 (д, J=4,7 Гц, 2H), 2,93 (д, J=11,8 Гц, 2H), 2,39 (с, 1H), 1,83-1,44 (м, 6H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия 1E. (S)-2,2-Дифторциклопропан-1-карбоновая кислота. В реакционный сосуд OptiMax™ объемом 2,0 л помещали соль 2,2-дифторциклопропан-1-(S)-карбоксилата с (R)-N-бензил-1-фенилэтан-1-амином (получали, как описано в синтезе 2) (150 г, 450 ммоль), МТВЕ (1 л) и концентрировали серную кислоту (27,2 мл, 0,495 моля) в воде (945 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение примерно 1 ч. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью МТВЕ (630 мл). Объединенные органические слои концентрировали и получали 56,7 г (95%) искомого соединения в виде масла.

Стадия 1F. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон. В реакционный сосуд OptiMax™ объемом 1 л помещали ТГФ (595 мл) и добавляли (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновую кислоту (43,7 г, 1,25 экв., 331 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, затем небольшими порциями добавляли твердый CDI (59,7 г, 1,35 экв., 357 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение примерно 90 мин через капельную воронку в течение 5 мин добавляли воду (17,0 г, 17,0 мл, 944 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение примерно 20 мин. К реакционной смеси добавляли 2-гидроксипиримидин N-оксид (1,47 г, 0,05 экв., 13,2 ммоль) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (85,0 г, 264 ммоль) в виде твердых веществ. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение примерно 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 600 мл МВК и фильтровали через тонкий слой целита™ для удаления твердых примесей. Фильтрат переносили в делительную воронку, последовательно промывали 50% насыщенным раствором бикарбоната натрия, 50% насыщенным раствором хлорида аммония и 50% насыщенным рассолом. Органическую фазу переносили в реактор OptiMax™ объемом 2 л и ТГФ удаляли с помощью перегонки в вакууме при 70°C. Гептан (600 мл) медленно добавляли к раствору при 70°C и его перемешивали при 70°C в течение примерно 2 ч и получали белую суспензию. К суспензии добавляли 600 мл гептана через дозирующий насос в течение 1 ч. Полученную суспензию перемешивали при 70°C в течение примерно 2 ч, затем охлаждали до 25°C в течение примерно 3 ч. Смесь перемешивали в течение еще 8 ч при 25°C. Суспензию фильтровали и получали 97,6 г (88%) искомого соединения в виде белого твердого вещества. HRMS (ЖС-ESI) рассчитано для C₂₀H₂₅F₂N₇O [(M+H)⁺] m/z 418,2162, найдено 418,2159. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,11 (дд, J=10,6, 6,0 Гц, 1H), 4,75-4,51 (м, 2H), 4,00 (т, J=6,9 Гц, 4H), 3,28-2,85 (м, 3H), 2,02-1,57 (м, 8H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Анализ с помощью порошковой рентгенографии

Анализ с помощью порошковой рентгенографии проводили на дифрактометре Bruker AXS D8 Endeavor, снабженном источником излучения Cu. Использовали ограничивающую щель 15 мм при непрерывном освещении. Дифрагированное излучение регистрировали детектором PSD-Lynx Eye, с отверстием PSD при 4,129 градусах.

5 Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке составляли 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные накапливали с помощью тета-тета гониометра при длине волны Си от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета с шагом в 0,00997 градуса и временем шага 1,0 с. Экран против рассеяния устанавливали на фиксированном расстоянии, равном 1,5 мм. При накоплении образцы вращали 15/мин. Образцы получали, помещая их в
10 держатель с низким фоном для образца при накоплении данных вращали. Данные накапливали с помощью программного обеспечения Bruker DIFFRAC™ Plus и анализировали с помощью программного обеспечения EVA diffract plus (v. 5.0.0.22). Обычно для предварительного отнесения пиков использовали пороговое значение 1 и значение для ширины 0,235. Результаты автоматического отнесения проверяли визуально
15 и положения пиков относили к максимумам пиков. Обычно выбирали пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Неразрешенные пики и пики, согласующиеся с шумом, не выбирали. Типичная погрешность для положений пиков в кристаллическом веществе для PXRD, установленная в USP, составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941).

20

25

30

35

40

45

Таблица 1. Перечень пиков для соединения IA.

Угол (°)	Относительная интенсивность (%)
4,6	100
9,2	92
12,1	3
13,8	15
16,0	15
16,4	10
16,8	9
18,1	37
18,5	56
19,6	55
19,9	49
21,5	7
22,1	5
22,5	3
23,0	13
23,6	6
24,0	14
24,4	9
26,7	4
27,7	3
28,3	6
28,6	6
28,9	5
30,1	5
33,1	4
33,5	3

На фиг.1 приведена порошковая рентгенограмма кристаллического ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона. На основе таблицы 1 кристаллическое соединение IA характеризуется порошковой рентгенограммой с характеристическими дифракционными пиками при 4,6, 9,2, 18,5, и 19,6 ± 0,2 градусах 2-тета.

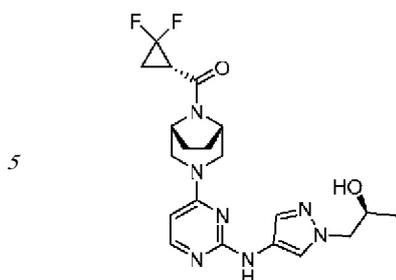
Пример 2. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон (IB).

Водный раствор гидроксида при перемешивании натрия медленно добавляли к реакционной смеси до установления рН около 10. Полученную дисперсию экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 6,6 г (87%) искомого соединения в виде белого твердого вещества. МС m/z 225,0 [M+H]⁺.

Стадия 2Е. ((1R,5S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(S)-2,2-дифторциклопропил)метанон. ТЗР (8,86 г, 13,9 ммоль, 50% раствор в EtOAc) медленно добавляли к охлажденному в бане со льдом раствору (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (1,56 г, 6,96 ммоль), соли (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты с 2,2',2''-нитрилотрис(этан-1-олом) (1,9 г, 6,96 ммоль), полученной, как описано в синтезе 1, и триэтиламина (4,9 мл, 34,8 ммоль) в ACN (4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в бане со льдом в течение примерно 2 ч. Водный раствор NaHCO₃ (100 мл) добавляли к смеси, охлажденной в бане со льдом. Затем смесь разбавляли водой (500 мл) и EtOAc (500 мл). Органический слой выделяли, промывали рассолом (2×500 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и получали 2,3 г (100%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. МС m/z 329, 1 [M+H]⁺. [α]²⁵_D=+38,010 (с=0,2 г/100 мл, MeOH).

Стадия 2F. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил) метанон. К раствору ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-2,2-дифторциклопропил)метанола (500 мг, 1,52 ммоль) в изопропанол (19,6 мл) добавляли (R)-1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (258 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.), затем концентрированную хлористоводородную кислоту (0,05 мл). Полученный раствор перемешивали при 7 °С в течение примерно 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в воду (20 мл), охлаждали в бане из воды со льдом, и нейтрализовывали до рН>7 путем добавления гидроксида аммония. Раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate™ C18, 25 мм внутренний диаметр×150 мм; вода (0,05% об./об. гидроксид аммония)-ACN; 13-43%, 7 мин) и после лиофилизации получали 297,4 мг (45%) искомого соединения (в виде белого твердого вещества). МС m/z 434,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,88 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,73-4,51 (м, 2H), 4,14 (уш с, 1H), 3,95-3,90 (м, 3H), 3,33-2,75 (м, 3H), 2,10-1,50 (м, 7H), 1,02 (д, J=4,6 Гц, 3H). [α]²⁰_D=+52,807 (с=0,2 г/100 мл, MeOH).

Пример 3. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон (IC).



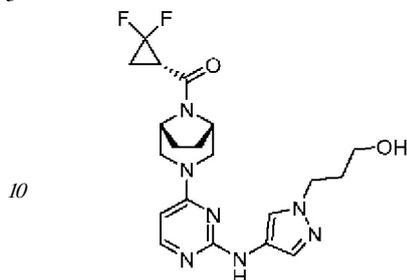
Стадия 3А. (S)-1-(4-Нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол. В колбу с (S)-(-)-
 10 пропиленоксидом (6 мл) добавляли 4-нитро-1Н-пиразол (2,0 г, 20 ммоль), затем Cs₂CO₃
 (5,76 г, 17,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение примерно
 32 ч. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл).
 Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали.
 15 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали
 с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью смеси
 растворителей EtOAc:петролейный эфир (1:1) и получали 2,2 г (70%) искомого соединения
 в виде светло-желтого масла. МС m/z 171,9 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23
 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 1Н), 4,22 (дд, J=13,8, 2,5 Гц, 1Н), 4,06 (дд, J=13,7, 7,8 Гц,
 20 1Н), 2,49 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 1,28 (д, J=6,3 Гц, 3Н).

Стадия 3В. (S)-1-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол. К раствору (S)-1-(4-нитро-
 1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (2,0 г, 11,7 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (10%
 Pd, 249 мг, 0,2 экв.). Полученную суспензию перемешивали при давлении водорода,
 равном 1 атм., при комнатной температуре в течение примерно 16 ч. Реакционную
 25 смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали
 1,5 г (91%) искомого соединения в виде темного масла. МС m/z 142,1 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР
 (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19 (д, J=0,9 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 4,18-4,10 (м, 1Н), 4,02
 (дд, J=13,8, 2,8 Гц, 1Н), 3,86 (дд, J=13,8, 7,9 Гц, 1Н), 3,47 (с, 1Н), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3Н).
 30 [α]_D²⁰=+3 8,2 01 (с=0,2 г/100 мл, MeOH).

Стадия 3С. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-
 1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.
 К раствору ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-
 2,2-дифторциклопропил)метанона, полученного, как описано на стадии 2Е (500 мг, 1,52
 35 ммоль) в изопропанол (21,7 мл) добавляли (S)-1-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропан-
 2-ол (258 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.) затем добавляли концентрированную
 хлористоводородную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 76°C в
 течение примерно 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном
 давлении. Остаток переносили в воду (20 мл), охлаждали в бане из воды со льдом, и
 40 нейтрализовывали и значение pH устанавливали равным > 7 путем добавления
 гидроксида аммония. Раствор смеси экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл).
 Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали.
 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали
 с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate™ C18, 25 мм внутренний диаметрх
 45 150 мм; вода (0,05% об./об. гидроксид аммония)-ACN; 14-44%, 7 мин) и после
 лиофилизации получали 296,4 мг (45%) искомого соединения (в виде белого твердого
 вещества. МС m/z 434, 1 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1Н), 7,93 (д,
 J=5,6 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,44 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 6,13-6,09 (м, 1Н), 4,88 (д, J=3,9 Гц, 1Н),

4, 69-4, 58 (м, 2H), 4,14 (уш с, 1H), 3,95-3,92 (м, 3H), 3,32-2,90 (м, 3H), 2,00-1,65 (м, 7H), 1,01 (д, J=6,0 Гц, 3H). $[\alpha]_{D}^{20} = +56,761$ (с=0,2 г/100 мл, MeOH).

Пример 4. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-
5 (пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон (ID).



Стадия 4А. 3-(4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол. К смеси 4-нитро-1H-пиразола
15 (1,13 г, 9,9 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляли 3-бромпропанол (1,67 г, 12 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 9,99 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение примерно 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 1,7 г (99%) искомого соединения.
20 МС m/z 171,9 $[M+H]^+$.

Стадия 4В. 3-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол. К смеси 3-(4-нитро-1H-пиразол-
1-ил)пропан-1-ола (1,70 г, 9,93 ммоль) и MeOH (19,0 мл) добавляли Pd/C (10% Pd, 0,60
25 г, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при давлении водорода, равном 1 атм., при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и получали 1,4 г (100%) искомого соединения. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19-7,12 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 4,15 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H).

Стадия 4С. ((S)-2, 2-Дифторциклопропил) ((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-
30 пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон. К смеси ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-2,2-дифторциклопропил)метанона, полученного, как описано на стадии 2Е (600 мг, 1,8 ммоль), в изопропанол (24 мл) добавляли 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (515 мг, 3,6 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение примерно 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном
35 давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл) и значение pH устанавливали равным > 7 гидроксидом аммония при охлаждении в бане из воды со льдом. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate™ C18, 25 мм внутренний диаметр×150 мм; вода (0,05% об./об.
40 гидроксид аммония)-ACN; 14-42%, 7 мин) и после лиофилизации получали 432 мг (55%) искомого соединения в виде белого твердого вещества. МС та/ z 434, 3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,90 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,46 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,71-4,56 (м, 3H), 4,19 (уш, 1H), 4,10 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,38 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 3,27-2,90 (м, 3H), 2,00-1,64 (м, 9H).

45 Протокол исследования

Анализ фермента семейства JAK фирмы Caliper

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, исследованы с помощью

методик *in vitro* для определения их способности ингибировать киназы JAK (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3). Ингибирующую активность определяли с помощью микрофлюидного анализа (LabChip 3000™ mobility shift technology, Caliper Life Science) для мониторинга фосфорилирования синтетического пептида рекомбинантным доменом киназы человека каждого из четырех представителей семейства JAK, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Реакционные смеси содержали 1 мкМ синтетического пептида с флуоресцентной меткой в концентрации менее кажущейся K_m , и 1 мМ АТФ.

Соединения в растворе в ДМСО добавляли в 384-луночный планшет. Реакционные смеси содержали 10 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% BSA, 0,0005% Tween 20™, 1 мМ АТФ и 1 мкМ пептидного субстрата. Смеси для анализа JAK1 и TYK2 содержали 1 мкМ пептида IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) и смеси для анализа JAK2 и JAK3 содержали 1 мкМ пептида JAKtide (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Реакции инициировали путем добавления 20 нМ JAK1, 1 нМ JAK2, 1 нМ JAK или 1 нМ фермента TYK2 и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч для JAK1, 60 мин для JAK2, 7 5 мин для JAK3 или 135 мин для TYK2. Концентрации ферментом и времена инкубации оптимизировали для каждого нового препарата фермента и немного меняли со временем для обеспечения фосфорилирования на 20% 30%. Реакции останавливали с помощью 15 мкл 180 мМ HEPES, pH 7,4, 20 мМ EDTA и 0,2% реагента для нанесения покрытия 3. Планшеты для анализа помещали в прибор Caliper Life Science LC3000 и из каждой лунки брали пробу при соответствующих условиях разделения для определения содержания нефосфорилированного и фосфорилированного пептида.

Анализ данных

Данные накапливали с помощью программного обеспечения для анализа HTS Well Analyzer фирмы Caliper Life Sciences. Выходными данными для анализа данных являлось выраженное в процентах содержание превращенного продукта, рассчитанное на высоте пика (уравнение 1).

Уравнение 1:

Содержание превращенного продукта $\% = 100 \times ((\text{содержание продукта}) / (\text{содержание продукта} + \text{субстрата}))$

Эффект в процентах для каждой концентрации соединения рассчитывали на основании данных для лунки с положительным и отрицательным контролем, находящейся в каждом планшете для анализа (уравнение 2). Лунки с положительным контролем содержали контрольные соединения в насыщенной концентраций, которые приводили к степени фосфорилирования, сравнимой с фоном (т.е. полностью ингибируются JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2). Лунки с отрицательным контролем содержали только ДМСО (в такой же концентраций, как лунки с соединением) и их использовали для установления исходной активности при анализе (т.е. не ингибируются JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2).

Уравнение 2:

Эффект, $\% = 100 \times ((\text{лунка с образцом} - \text{отрицательный контроль}) / (\text{положительный контроль} - \text{отрицательный контроль}))$

Получали зависимость эффекта в процентах от концентрации соединения. Неограниченную сигмообразную зависимость аппроксимировали с помощью 4-параметрической логистической модели и определяли концентрацию соединения, необходимую для 50% ингибирования (IC_{50}) (уравнение 3).

Уравнение 3:

$$y = \{ (\text{макс} - \text{мин}) / (1 + (x / IC_{50})^s) \} + \text{мин}$$

где макс означает максимальную асимптоту (полное ингибирование), мин означает

минимальную асимптоту (без ингибирования) и s означает коэффициент наклона. Значения IC_{50} приведены в нМ для каждого соединения в таблице 2.

Таблица 2

Соединение	IC_{50} (нМ)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
IA	33	80	>9,576	37
IB	59	223	>10,000	82
IC	44	139	>8,577	65
ID	47	81	>9,285	30

Исследование индуцированного посредством HWB INF альфа фосфорилирования STAT3

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, исследованы для определения их способности ингибировать передачу сигнала интерферона-альфа с помощью проточного цитометрического анализа цельной крови человека. Интерферон-альфа передает сигналы с помощью TYK2 и JAK1. Исследуемые образцы готовили в виде 30 мМ исходных растворов в 100% ДМСО и затем разводили до 10 мМ. Готовили 11 3-кратных серий разведения в ДМСО при максимальной концентрации 5 мМ.

Последующие разведения проводили путем добавления 4 мкл указанных растворов исследуемых образцов в 96 мкл PBS при максимальной концентрации 400 мкМ. Цельную кровь человека (HWB) брали у здоровых доноров из вены в пробирки для сбора Vacutainer™, содержащие гепарин-натрий (Catalog No. 366480; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Перед использованием кровь нагревали до 37°C. В 96-луночный полипропиленовый планшет (VWR 10755-24 б) помещали 90 мкл HWB на лунку, затем добавляли 5 мкл растворов исследуемых образцов, приготовленных выше, и получали максимальную концентрацию, равную 20 мкМ. Планшет перемешивали и инкубировали в течение 60 мин при 37°C. В каждую лунку добавляли 5 мкл IFN-альфа человека (Universal Type I IFN, R&D Systems #11200-2; конечная концентрация 5000 Ед/мл) или D-PBS (нестимулированный контроль), перемешивали и инкубировали 15 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления буфера Lyse/Fix [BD Phosflow 5x Lyse/Fix Buffer (BD #558049)] во все лунки по 700 мкл/лунка и инкубировали в течение 20 мин при 37°C; после промывки буфером FACS [D-PBS (Invitrogen cat# 14190), содержащий 0,1% BSA и 0,1% азида натрия], в каждую лунку добавляли 400 мкл охлажденной льдом смеси 90% метанол/вода и инкубировали при 4°C в течение 30 мин. Еще раз промывали буфером FACS и в заключение все образцы повторно суспендировали с 150 мкл/лунка антител Alexa Fluor 647 конъюгированных с анти-фосфо-STAT3 (pY705) (BD #557815) в разведении 1:150 в буфере FACS. Образцы инкубировали в течение ночи при 4°C.

Проточная цитометрия

Образцы переносили в 96-луночные планшеты с U-образным дном (Falcon #353077) и проточный цитометрический анализ проводили с помощью LSRFortessa, снабженного загрузчиком для планшетов HTS (BD Biosciences). Содержание лимфоцитов регулировали для анализа pSTAT3 с помощью гистограмм. Фоновую флуоресценцию определяли с использованием нестимулированных клеток и на дне пика устанавливали порог для включения популяции, с порогом -0,5%. Статистический анализ гистограмм проводили с использованием программного обеспечения FACSDiva version 8.0 (BD Biosciences). Относительную флуоресцентную единицу (RFU), которая определяет уровень фосфо-STAT, рассчитывали путем умножения выраженной в процентах положительной

популяции и ее средней флуоресценции. Данные для концентраций 11 соединения (значимые для каждой концентрации) нормировали на значение для контроля в процентах на основании формулы:

$$\text{Контроль, \%} = 100 \times (A-B)/(C-B)$$

5 где А означает RFU для лунок, содержащих соединение и цитокин, В означает RFU для лунок без цитокина и соединения (минимальная флуоресценция) и С означает RFU для лунок, содержащих только цитокин (максимальная флуоресценция).

Зависимости для ингибирования и значения IC50 определяли с использованием программного обеспечения Prism version 7 (GraphPad, La Jolla, CA).

10

Таблица 3

Соединение	HWB IFN-альфа IC ₅₀ (нМ)
IA	66

15 Модуляция биомаркера в ex vivo исследовании стимулированной посредством Th2 кожи человека

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, исследованы для определения их способности модулировать биомаркер CXCL10 в ex vivo исследовании стимулированной посредством Th2 кожи человека после местного нанесения.

Соединения растворяли в составе, состоящем из следующего:

20

10% мас./мас. белого вазелинового масла,

5% мас./мас. минерального масла,

10% мас./мас. эмульгирующего воска,

2% мас./мас. олеилового спирта,

46% мас./мас. воды,

25

15% мас./мас. моноэтилового эфира диэтиленгликоля, 10% мас./мас.

полиэтиленгликоля (PEG) 400, и 1% мас./мас. 2-феноксизэтанола.

Свежеотрезанную кожу человека, взятую из образцов после операции, нарезали дерматомом на слои толщиной 750 мкм и закрепляли в 7 мм статической ячейке Франца для культуры тканей, так чтобы верхняя граница кожи находилась на воздухе в донорной камере Франца и нижняя (дерма) подвергалась воздействию среды для ороговения.

30

Использовали всего двух доноров кожи (n=6 для каждой обработки для каждого донора). Инкубацию проводили в стандартном инкубаторе для культуры ткани.

Соединение растворяли в указанном составе при концентрации 1% мас./мас. и апикально

35

наносили на кожу по 10 мкл на образец (примерно 18 мкл/см²) с 4-6 повторами для каждого донора. Через 16 ч среды заменяли на стимулирующую смесь, содержащую антитела к CD3 mAb, антитела к CD28 mAb, IL-2, IL-4, IL-33 и TSLP. Инкубацию продолжали в течение еще 24 ч при 37°C. Затем кожу собирали, обрабатывали раствором RNALater и обрабатывали для экстракции RNA и qPCR, что проводили дважды. Можно было измерить MMP12, CCL26, CXCL10 и Filaggrin. Результаты для каждого образца нормировали на его собственный внутренний стандарт GAPDH, что не оказывало существенного влияния на стимул или соединение. Кратность изменения нормировали на необработанный образец. Результаты приведены ниже в таблице 4 и на фиг.2.

45

Таблица 4

Соединение	ингибирование, %
	CXCL10
IA	94,2%
II	72,4%
^a Соединением II является ((S)-2,2-дифторциклопропил)-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон, раскрытый в патенте U.S. № 9663526.	

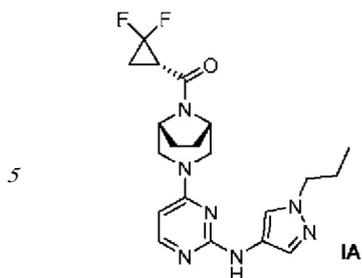
Исследование *In vitro* клиренса гепатоцитов человека высокопроизводительный анализ уменьшения содержания гепатоцитов человека вследствие воздействия субстрата проводили в 384-луночных планшетах, как описано ранее [Di et al., Eur. J. Med. Chem. f 2012, 57, 441]. Вкратце, методика состояла в следующем: криоконсервированные гепатоциты человека размораживали и повторно суспендировали в среде Williams' E с добавкой NEPES и Na₂CO₃. Клетки подсчитывали по методике исключения с красителем трипановым синим. Исследуемые соединения добавляли к суспендированным гепатоцитам человека в буферной среде Williams' E и инкубировали при 37°C в инкубаторе с CO₂ с увлажнением (75% относительная влажность, 5% CO₂/воздух) в течение 4 ч. Конечный продукт инкубации содержал 0,5 млн. клеток/мл и 1 мкМ исследуемого соединения при общем объеме 15 мкл с 0,1% ДМСО. В разные моменты времени (0, 3, 10, 30, 60, 120 и 240 мин) отбирали аликвоту образца и реакцию останавливали холодным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт. Образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин при 4°C и надосадочные жидкости переносили в новые планшеты, которые герметизировали перед проведением анализа посредством ЖХ-МС/МС. Кажущийся метаболический собственный клиренс (CL_{int, мет, app}) определяли на основе уменьшенного субстратом периода полувыведения, оцененного по отношению площадей пиков ответов для каждого соединения к значению для ответа внутреннего стандарта, как описано ранее [Di et al., Eur. J. Med. Chem., 2012, 57, 441]. Результаты приведены ниже в таблице 5.

Таблица 5

Соединение	ННЕР CL _{int, app} (мкл/мин/млн. клеток)
IA	8,6
II	<0,6
^a Соединением II является ((S)-2,2-дифторциклопропил)-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон, раскрытый в патенте U.S. № 9663526.	

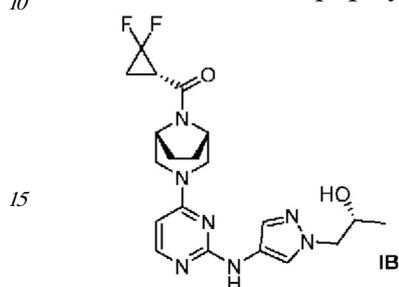
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы IA



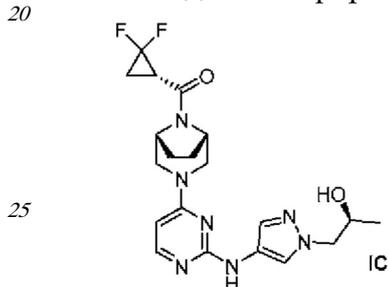
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 2. Соединение формулы IB



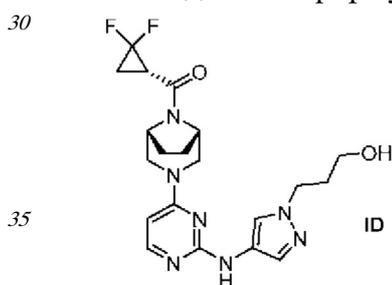
или его фармацевтически приемлемая соль.

20 3. Соединение формулы IC



или его фармацевтически приемлемая соль.

30 4. Соединение формулы ID



или его фармацевтически приемлемая соль.

40 5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 в изолированной форме.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп. 1-5 в кристаллическом виде.

7. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

45 8. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

9. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон.

10. ((S)-2,2-Дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанол.

11. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, для которого показан ингибитор JAK1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Способ лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для которого показан ингибитор JAK1, выбранного из: воспаления, аутоиммунного заболевания, нейровоспаления, артрита, ревматоидного артрита, спондилоартропатии, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, остеоартрита, подагрического артрита, боли, лихорадки, саркоидоза легкого, силикоза, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, инфаркта миокарда, тромбоза, застойной сердечной недостаточности и реперфузионного поражения сердца, кардиомиопатии, инсульта, ишемии, реперфузионного поражения, отека головного мозга, травмы головного мозга, нейродегенерации, заболевания печени, воспалительной болезни кишечника, болезни Крона, язвенного колита, нефрита, ретинита, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, глаукомы, диабета (типа 1 и типа 2), диабетической невропатии, вирусной и бактериальной инфекции, миалгии, эндотоксического шока, синдрома токсического шока, остеопороза, рассеянного склероза, эндометриоза, менструальной боли, вагинита, кандидоза, рака, фиброза, ожирения, мышечной дистрофии, полимиозита, дерматомиозита, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, витилиго, болезни Альцгеймера, гиперемии кожи, экземы, псориаза, атопического дерматита, солнечного ожога, келоида, гипертрофического рубца, ревматических заболеваний, крапивницы, дискоидной волчанки, кожной волчанки, волчанки центральной нервной системы, псориазического артрита, астмы, аллергической астмы, интерферопатии типа I, в том числе синдром Айкарди-Гутьереса и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона типа I, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, рецидивирующего ремиттирующего рассеянного склероза, неалкогольной жировой инфильтрации печени, неалкогольного стеатогепатита, склеродермии, гнездной алопеции, рубцевания алопеции, прурито, узловатой чесотки, хронического зуда неизвестного происхождения, болезней, вызываемых лишайниками, красный плоский лишай, синдрома Стивенса-Джонсона, спондилопатии, миозита, васкулита, пузырчатки, волчанки, большого депрессивного расстройства, аллергии, сухого кератита, отторжения трансплантата, рака, септического шока, кардиопульмональной дисфункции, острого респираторного заболевания, анкилозирующего спондилита, кахексии, хронической реакции "трансплантат против хозяина", острой реакции "трансплантат против хозяина", брюшной спру, идиопатической тромбоцитопенической тромбоцитарической пурпуры, тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры, злокачественной миастении, синдрома Шегрена, эпидермальной гиперплазии, воспаления хряща, разрушения кости, ювенильного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, пауциартикулярного ювенильного ревматоидного артрита, многосуставного ювенильного ревматоидного артрита, системного начала ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного анкилозирующего спондилита, ювенильного энтеропатического артрита, ювенильного синдрома Ретера, синдрома SEA, ювенильного дерматомиозита, ювенильного псориазического артрита, ювенильной склеродермии, ювенильной системной красной волчанки, ювенильного васкулита, пауциартикулярного ревматоидного артрита, многосуставного ревматоидного артрита, системного начала ревматоидного артрита,

энтеропатического артрита, реактивного артрита, синдрома Ретера, миелита, полимиелита, дерматомиелита, нодозного полиартериита, гранулематоза Вегенера, артериита, ревматической полимиалгии, саркоидоза, склероза, первичного билиарного склероза, склерозирующего холангита, дерматита, болезни Стилла, хронического обструктивного заболевания легких, болезни Гийена-Барре, болезни Грейвса, болезни Аддисона, феномена Рейно, псориатической эпидермальной гиперплазии, бляшковидного псориаза, каплевидного псориаза, обратного псориаза, пустулезного псориаза, псориатической эритродермии, иммунопатологического нарушения, связанного с активностью или обусловленного активностью патогенных лимфоцитов, неинфекционного увеита, болезни Бехчета и синдрома Фогта-Койанаги-Харада, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п. 12, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона;

((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона;

((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-((S)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона; и

((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона; или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по п. 12, где соединением является ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон или его фармацевтически приемлемая соль в изолированной форме.

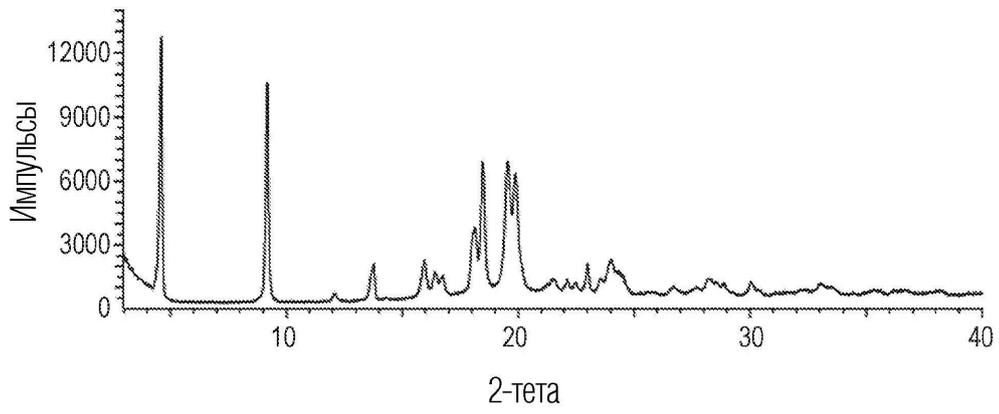
15. Способ по п. 12, где соединением является ((S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон или его фармацевтически приемлемая соль в изолированной форме.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-10 для приготовления лекарственного средства для лечения нарушения, для которого показан ингибитор JAK1.

17. Фармацевтическая комбинация для лечения заболевания, для которого показан ингибитор JAK1, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-10 и одно или большее количество дополнительных фармакологически активных соединений, выбранных из сульфасалазина, месалазина, преднизона, азатиоприна, инфликсимаба, адалимумаба, белимумаба, бецертолизумаба, натализумаба, ведолизумаба, гидрокортизона, будесонида, циклоспорина, такролимуса, фексофенадина, 6-меркаптопурина, метотрексата, урсодезоксихолевой кислоты, обетихолевой кислоты, антигистаминов, рифампина, преднизона, метотрексата, азатиоприна, циклофосфамида, гидроксихлорохина, мофетила, микофенолята натрия, такролимуса, лефлуномида, хлорохина и хинакрин, талидомида, ритуксана, NSAIDs, солюмедрола, депомедрола и дексаметазона.

1

ФИГ. 1



2

ФИГ. 2

