

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036063

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.22

(21) Номер заявки
201792116

(22) Дата подачи заявки
2016.05.26

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР ЯНУС-КИНАЗЫ

(31) 201510289933.1; 201610344370.6

(32) 2015.05.29; 2016.05.23

(33) CN

(43) 2018.07.31

(86) PCT/CN2016/083426

(87) WO 2016/192563 2016.12.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

УСИ ФОРЧУН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:

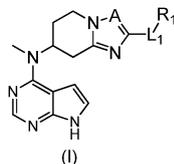
У Хао, Мао Вэйвэй, Хуан Ицян, Фань
Лили, Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-1409712
CN-A-103415520
WO-A1-2014128591
CN-A-1305480
CN-A-102574863

(57) Предложен ряд ингибиторов янус-киназы и, в частности, предложены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и способ их получения, а также содержащие указанные соединения фармацевтические композиции и применение указанных соединений для лечения заболеваний, связанных с янус-киназой (JAK)



B1

036063

036063

B1

Область техники

В изобретении предложен ряд ингибиторов янус-киназы, в частности соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Уровень техники

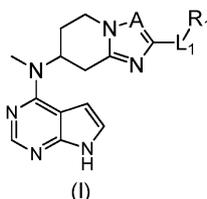
ЖАК относится к семейству тирозинкиназ, участвующих в воспалении, аутоиммунных заболеваниях, пролиферативных заболеваниях, отторжении трансплантата, заболеваниях, связанных с нарушением обновления хряща, врожденных дефектах хряща и/или заболеваниях, связанных с гиперсекрецией ИЛ6. В настоящем изобретении также предложены способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, способы профилактики и/или лечения заболеваний, включающих воспаление, аутоиммунные заболевания, пролиферативные заболевания, отторжение трансплантата, заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, врожденные дефекты хряща и/или заболевания, связанные с гиперсекрецией ИЛ6, путем введения соединения согласно настоящему изобретению.

Янус-киназы (ЖАК) представляют собой цитоплазматические тирозинкиназы, передающие цитокиновый сигнал от мембранных рецепторов к транскрипционным факторам STAT. В уровне техники описаны четыре члена семейства ЖАК: ЖАК1, ЖАК2, ЖАК3 и ТЫК2. После связывания цитокина со своим рецептором, члены семейства ЖАК аутофосфорилируются и/или трансфосфорилируются друг с другом, затем фосфорилируются STAT, а затем указанные молекулы поступают в ядро для модуляции транскрипции. Внутриклеточный сигнальный путь ЖАК-STAT задействован в сигнальных путях, связанных с интерфероном, большинством интерлейкинов, множеством цитокинов и эндокринных факторов, таких как ЕРО, ТРО, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

Объединенное исследование генетических моделей и низкомолекулярных ингибиторов ЖАК выявило терапевтический потенциал нескольких ЖАК. Согласно генетическим исследованиям мыши и человека ЖАК3 является мишенью для иммуносупрессии (O'Shea J. et al. (2004)). Ингибиторы ЖАК3 успешно применяли в клинических исследованиях и первоначально использовали при отторжении при трансплантации органов, а впоследствии его также применяли при других симптомах воспаления, обусловленного реакциями иммунной системы, например при ревматоидном артрите (РА), псориазе и болезни Крона (<http://clinicaltrials.gov/>). ТЫК2 является потенциальной мишенью при иммуновоспалительном заболевании, что подтверждается генетическим исследованием человека и исследованиями, включающими нокаут у мыши (Levy D. и Loomis C. (2007)). ЖАК1 является новой мишенью в области терапии иммуновоспалительного заболевания. ЖАК1 гетеродимеризуется с другими ЖАК для передачи провоспалительного сигнала, инициированного цитокинами. Следовательно, ожидают, что ЖАК1 и/или другие ЖАК будут терапевтически полезными при ряде воспалительных заболеваний и других заболеваний, вызванных передачей сигнала, опосредованной ЖАК.

Краткое описание изобретения

В изобретении предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



где А выбран из СН;

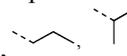
L₁ выбран из одинарной связи, -C(=O)O-, -C(=O)NH-;

R₁ выбран из CN, OH или выбран из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гетероалкила, C₃₋₆ циклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3R;

R независимо выбран из CN, OH, NH₂, галогена или независимо выбран из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гетероалкила, которые необязательно замещены 1R';

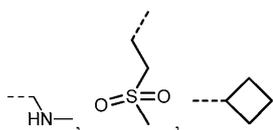
R' выбран из Me;

"гетеро" выбран из гетероатомов или гетерогрупп и выбран из N, -S(=O)₂-, количество "гетеро" при любом из указанных выше условий независимо выбрано из 1 или 2.

В одном из вариантов реализации R выбран из CN, OH, NH₂, галогена или выбран из Me, Et, NHCH₃, NH(CH₃)₂, , , которые необязательно замещены 1R'.

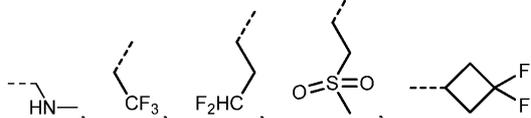
В одном из вариантов реализации R₁ выбран из CN, OH, или выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ алкил-N(C₁₋₂ алкил)₂, C₁₋₂ алкил-NH-C₁₋₂ алкила, C₁₋₃ алкил-S(=O)₂C₁₋₃ алкила, C₄₋₅ циклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3R.

В одном из вариантов реализации R₁ выбран из CN или выбран из Me, Et, ,

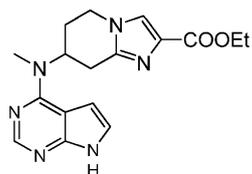


, которые необязательно замещены 1, 2 или 3R.

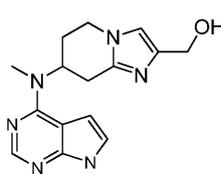
В одном из вариантов реализации R₁ выбран из CN, Me, , .



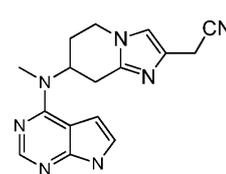
В одном из вариантов реализации соединение выбрано из



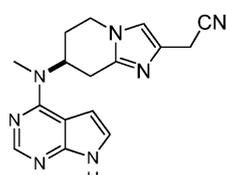
WX550



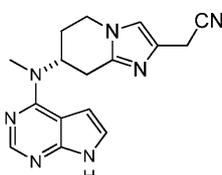
WX551



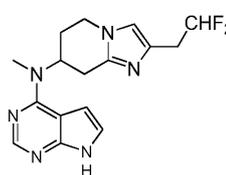
WX552



WX612



WX613



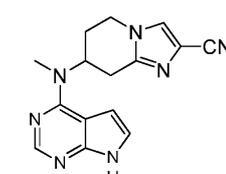
WX611



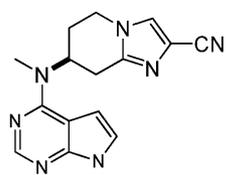
WX606



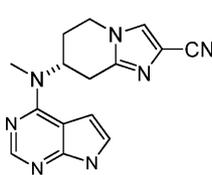
WX605



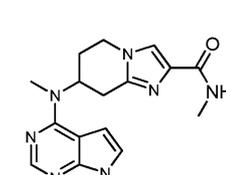
WX591



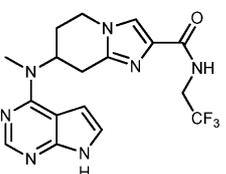
WX614



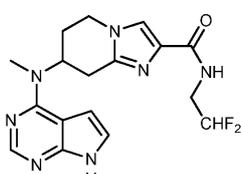
WX615



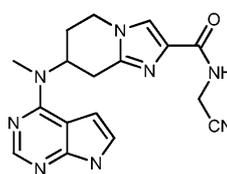
WX604



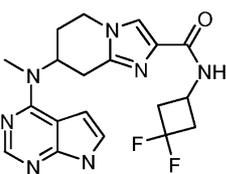
WX579



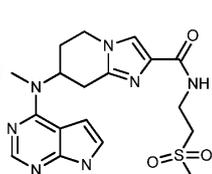
WX580



WX581



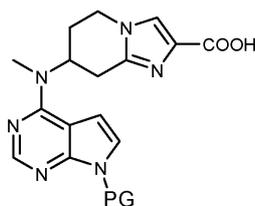
WX593



WX592

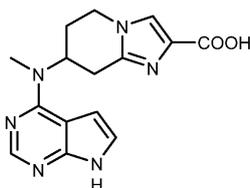
В рамках изобретения предложен способ получения соединения формулы (I), где указанный способ включает следующие стадии:

(1) осуществление реакции соединения, которое имеет формулу



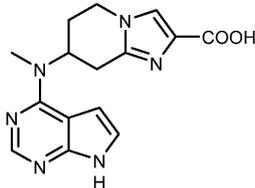
где PG выбрана из бензилоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, флуоренилметоксикарбонила, аллилоксикарбонила, триметилэтоксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, о-фталила, п-толуолсульфонила, трифторацетила, бензила и р-метоксibenзила;

с гидроксидом натрия в присутствии тетрагидрофурана и протонного соразтворителя, с получением соединения формулы



; и

(2) осуществление реакции соединения формулы



с соединением формулы



где R_1 представляет собой R_1 согласно п.1; в присутствии пиридина.

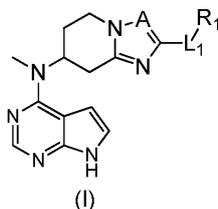
В рамках настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с янус-киназой 1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из вариантов реализации предложено применение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с янус-киназой 1.

В одном из вариантов реализации указанное заболевание представляет собой артрит.

В одном из вариантов реализации указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

В одном из вариантов реализации задачей настоящего изобретения является обеспечение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения



где R выбран из C(R) или N;

L_1 выбран из одинарной связи, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)N(R)-$, $-N(R)C(=O)N(R)-$, $-N(R)-$, $-S(=O)N(R)-$, $-S(=O)_2 N(R)C(R)_2-$, $-S(=O)N(R)C(R)_2-$;

R_1 выбран из H, CN, OH, NH_2 , галогена или выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2, 3 или 4R';

R независимо выбран из H, CN, OH, NH_2 , галогена или независимо выбран из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, которые необязательно замещены 1, 2, 3 или 4R';

R' выбран из галогена, OH, NH_2 , CN, Me, Et, CF_3 , CH_2CF_3 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$;

"гетеро" выбран из гетероатомов или гетерогрупп и выбран из N, O, S, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, количество "гетеро" при любом из указанных выше условий независимо выбрано из 1, 2 или 3.

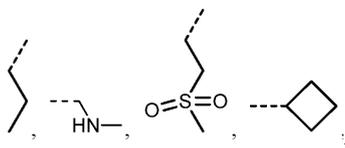
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R выбран из

H, CN, OH, NH_2 , галогена или выбран из Me, Et, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, , , которые необязательно замещены 1, 2 или 3R'.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения L1 выбран из одинарной связи, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NH-$, $-S(=O)NH-$, $-S(=O)_2NHCH_2-$, $-S(=O)NHCH_2-$.

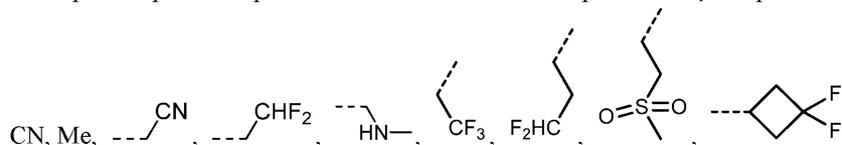
Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 выбран из CN, OH, NH_2 или выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-2} алкил- $N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, C_{1-2} алкил- $NH-C_{1-2}$ алкила, C_{1-3} алкил- $S(=O)_2C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} алкил- $S(=O)-C_{1-3}$ алкила, C_{4-5} циклоалкила, 4-5-членного гетероциклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2, 3 или 4R.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 выбран из CN или выбран из Me, Et,

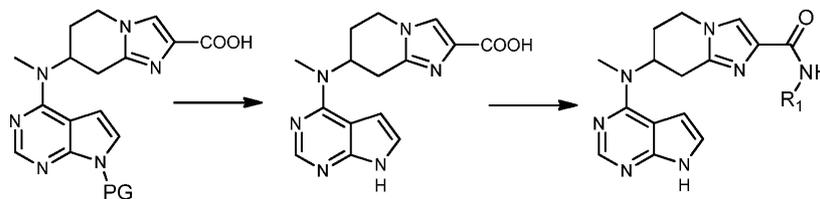


который может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4R.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения R_1 выбран из



В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), включающий следующие стадии:



где PG представляет собой аминозащитную группу и выбран из бензилоксикарбонила (Cbz), трет-бутоксикарбонила (Boc), флуоренилметоксикарбонила (Fmoc), аллилоксикарбонила (Alloc), триметилэтоксикарбонила (Teco), метоксикарбонила, этоксикарбонила, о-фталила (Pht), п-толуолсульфонила (Tos), трифторацетила (Tfa), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB).

Определения.

Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Определенный термин или выражение не следует считать неопределенными или неясными, если отсутствует конкретное определение, и их следует понимать в соответствии с общепринятыми значениями. Когда используется фирменное наименование, оно предназначено для обозначения соответствующего товара или его активных ингредиентов. В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем и осложнений, и которые обладают разумным соотношением риск/польза.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям соединения согласно настоящему изобретению, которые получают из соединений, имеющих конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотами или основаниями. Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований можно получать путем приведения в контакт достаточного количества основания с нейтральной формой указанных соединений как без растворителя, так и в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований включают соли натрия, лития, кальция, аммония, органического аммония, магния и т.д. Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные щелочные функциональные группы, соли присоединения кислот можно получать путем приведения в контакт достаточного количества кислоты с нейтральной формой указанных соединений как без растворителя, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, шавелевая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензенсульфоновая, р-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см. Berge et al., "Pharmaceutical

Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Некоторые определенные соединения согласно настоящему изобретению имеют как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения как основания, так и кислоты.

Предпочтительно, нейтральные формы указанных соединений можно регенерировать путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм по определенным физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем превращения в его солевую форму при помощи существующей кислоты или основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли неорганических или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходных соединений, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Такие традиционные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, полученные из неорганических или органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, диугольной, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксикислоты, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионной, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субациновой, янтарной, сульфаминовой, сульфанильной, серной, таниновой, винной и *p*-толуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению можно синтезировать традиционными химическими методами из исходного соединения, содержащего кислотный или основной фрагмент. В целом, указанные соли можно получать путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси. В целом, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

В дополнение к солевым формам соединения согласно настоящему изобретению также находятся в форме пролекарств. Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с превращением в соединения согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут превращаться в соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в условиях *in vivo*.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению содержат асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи. Рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в объем настоящего изобретения.

Используемые в настоящем документе графические изображения рацемических, амбискалемических и скалемических или энантимерно чистых соединений взяты из Maehr J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, клины и ломаные линии используются для обозначения абсолютной конфигурации стереоцентра. В тех случаях, когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что в объем настоящего изобретения входят как геометрические изомеры *E*, так и *Z*. Все таутомеры также охватываются настоящим изобретением.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. В объем настоящего изобретения включены все указанные соединения, включая *cis*- и *trans*-изомеры, (-) и (+) энантимеры, (R)- и (S)-энантимеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (b)-изомеры, их рацемическая смесь и другая смесь, такая как обогащенная смесь либо энантимеров, либо диастереомеров. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. В объем настоящего изобретения включены все указанные изомеры, а также их смеси.

Оптически активные (R)- и (S)-энантимеры и D- и L-изомеры можно получать хиральным синтезом или при помощи хиральных реагентов или любыми другими традиционными способами. Если требуется энантиомер определенного соединения согласно настоящему изобретению, его можно получить асимметричным синтезом или путем деривации с помощью хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантимеров. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную

группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров средствами разделения, хорошо известными в данной области техники, и с последующим получением чистых энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно можно проводить с использованием хроматографии с хиральной стационарной фазой, возможно в сочетании с методом химической дериватизации (например, получение карбаматов из аминов).

Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать изотопы атомов в пропорциях, отличных от встречающихся в природе, для одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Например, указанные соединения могут быть помечены при помощи радиоактивных изотопов, таких как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений согласно настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемые носители" относится к любой среде композиции или среде носителя, способной доставлять эффективное количество активного вещества согласно настоящему изобретению, не мешающей биологической активности указанного активного вещества и не имеющей токсичных побочных эффектов для хозяина или пациента. Репрезентативные носители включают воду, растительные и минеральные масла, кремовую основу, матрицу лосьона, матрицу мази и тому подобное. Указанные матрицы включают суспендирующие агенты, повышающие клейкость вещества, агенты, усиливающие проникновение через кожу и тому подобное, составы которых хорошо известны специалистам в области косметики или лекарственных средств для наружного применения. Дополнительную информацию об указанных носителях можно найти в публикации "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)", которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "вспомогательное вещество" обычно относится к носителю, разбавителю и/или среде, требуемой для получения эффективной фармацевтической композиции.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в отношении лекарственного средства или фармакологически активного агента относится к нетоксичному, но достаточному количеству указанного лекарственного средства или агента для обеспечения желаемого эффекта. Для перорального дозирования в настоящем изобретении термин "эффективное количество" активного вещества в композиции означает количество, необходимое для достижения желаемого эффекта при применении в комбинации с другим активным веществом в композиции. Указанное эффективное количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, а также в зависимости от конкретного активного агента. Соответствующее "эффективное" количество в любом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники в соответствии с традиционными исследованиями.

Термины "активный ингредиент", "терапевтический агент", "активное вещество" или "активный агент" означают химическое вещество, которое эффективно при лечении целевого расстройства, заболевания или состояния.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме заменены заместителем при условии, что валентность указанного атома является нормальной и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой кетогруппу (т.е. = O), это означает, что замещены два атома водорода. На ароматических фрагментах не присутствуют кетозаместители. Термин "необязательно замещенный" означает, что он может быть замещенным или может быть незамещенным, если не указано иное, тип и количество заместителей могут необязательно выбраны так, чтобы быть возможными с химической точки зрения.

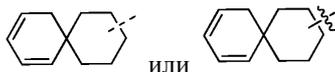
Когда какая-либо величина (например, R) встречается более одного раза в составе или формуле соединения, ее определение в каждом случае является независимым. Так, например, если показано, что группа замещена 0-2 R, тогда указанная группа может быть необязательно замещена при помощи до двух групп R, а R в каждом случае выбирается независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместители и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Когда количество связывающих групп составляет 0, например $-(\text{CRR})_0-$, это указывает на то, что связывающая группа представляет собой одинарную связь.

Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это обозначает, что две группы, к которым она присоединена, связаны напрямую, например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, структура фактически представляет собой A-Z.

Когда заместитель является свободным, это указывает на то, что заместитель отсутствует, например, когда X является свободным в A-X, это означает, что структура фактически представляет собой A. Когда показано, что связь к заместителю пересекает связь, связывающую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без указания атома, через который указанный заместитель связан с остальной частью соединения указанной формулы, тогда

указанный заместитель может быть связан через любой атом в указанном заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Например, структурная единица



указывает, что она может быть замещена в любом положении на циклогексильной группе или в циклогексадиеновой группе.

Если не указано иное, термин "гетеро" означает гетероатом или гетероатомный радикал (т.е. атомный радикал, содержащий гетероатом), включая атомы, отличные от углерода (С) и водорода (Н), и атомный радикал, содержащий указанные гетероатомы, например, включая кислород (О), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(C=O)-, -S(=O), -S(=O)₂- и необязательно замещенные -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- или -S(=O)N(H)-.

Если не указано иное, термин "цикло" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Кольцо включает моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо, спиро- или кольцо с внутренним мостиком. Количество атомов в кольце обычно определяется в виде количества членов в кольце, например, термин "5-7-членное кольцо" относится к структуре из от 5 до 7 атомов. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит от 1 до 3 гетероатомов. Таким образом, термин "5-7-членное кольцо" включает такие, как фенил, пиридил и пиперидинил. С другой стороны, термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин "цикло" также включает циклическую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, при этом каждый "цикло" независимо соответствует определению, приведенному выше.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" обозначает стабильное моноциклическое или бициклическое или трициклическое кольцо, включая гетероатом или гетероатомный радикал, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (ароматическим) и которое состоит из атомов углерода и из 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; включая любую бициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (NO и S(O)_p, p представляет собой 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определенные в настоящем документе). Указанное гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе при любом гетероате или атоме углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры. Описанное в настоящем документе гетероциклическое кольцо может быть замещено при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизирован. Предпочтительно, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то указанные гетероатомы не смежны друг с другом. Предпочтительно, общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. Используемый в настоящем документе термин "ароматическая гетероциклическая система" или "гетероарильная группа" обозначает стабильное 5-, 6-, 7-членное моноциклическое или бициклическое или 10-членное бициклическое гетероциклическое ароматическое кольцо, и которое состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определенные в настоящем документе). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (NO и S(O)_p, p представляет собой 1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. В определение гетероцикла также входят кольца с внутренним мостиком. Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда один или более атомов (т.е. С, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительные мостики включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Стоит отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с внутренним мостиком заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Примеры гетероциклических соединений включают, но не ограничиваются ими: акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолинил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дигиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, оксагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, гидроксидиндолил, пиримидил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, бензоксантинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуранил,

пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоими-
задол, пиридогиазол, пиридинил, пирролидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил,
хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохиноли-
нил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-гиадиазинил, 1,2,3-гиадиазолил, 1,2,4-гиадиазолил,
1,2,5-гиадиазолил, 1,3,4-гиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолотиенил, тиенооксазолил, тиено-
тиазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазилил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил,
1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения.

Термин "гидрокарбил" или определенный им термин (такой как алкил, алкенил, алкинил, арил и
тому подобное) сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, нераз-
ветвленную или разветвленную цепь, или циклический углеводородный радикал или их комбинацию,
которые могут быть полностью насыщенными (например, алкил), моно- или полиненасыщенными (на-
пример, алкенил, алкинил, арил) и могут быть моно- или полизамещенными и могут быть одновалент-
ными (такими как метил), двухвалентными (такими как метилен) или многовалентными (такими как ме-
тенил), и могут включать ди- и многовалентные радикалы, содержащие обозначенное количество атомов
углерода (например, C₁-C₁₂ означает от одного до двенадцати атомов углерода, C₁-C₁₂ выбран из C₁, C₂,
C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂; C₁-C₁₂ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ и C₁₂).
"Гидрокарбил" включает, но не ограничивается ими, алифатический и ароматический углеводород. Али-
фатический углеводород включает неразветвленный и циклический углеводород, который конкретно
включает, но не ограничивается ими, алкил, алкенил, алкинил. Ароматический углеводород включает, но
не ограничивается ими, 6-12-членный ароматический углеводород, такой как фенил, нафтил и тому по-
добное. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения термин "гидрокарбил" означает ра-
дикал с неразветвленной или разветвленной цепью или их комбинацию, который может быть полностью
насыщенным, моно- или полиненасыщенным и может включать ди- и многовалентные радикалы. При-
меры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как
метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, изобутил, циклогексил,
(циклогексил)метил, циклопропилметил, гомологи и изомеры н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила
и т.п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, содержащую одну или более двой-
ных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничи-
ваются ими, винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-
пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или определенный им термин (такой как гетеро-
алкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетерофенил и т.п.) сам по себе или в комбинации с другим терми-
ном означает стабильный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью или
циклический углеводородный радикал или их комбинации, состоящий из определенного количества ато-
мов углерода и по меньшей мере одного гетероатома. Согласно некоторым вариантам реализации на-
стоящего изобретения термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином означает
стабильный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью или циклический уг-
леводородный радикал или их комбинации, состоящий определенного количества атомов углерода и по
меньшей мере одного гетероатома. В типичном варианте реализации настоящего изобретения указанный
гетероатом выбран из группы, состоящей из В, О, N и S, и где атомы азота и серы необязательно могут
быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Указанный гетероатом
или гетероатомный радикал может быть расположен при любом внутреннем положении гетероалкильной
группы, в том числе в положении, по которому гидрокарбильная группа присоединена к остальной части
молекулы.

Но термины "термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) используются в сво-
ем общепринятом смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части моле-
кулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы соответственно. Примеры включают, но не ог-
раничиваются ими, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃,
-CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ и -CH=CH-N(CH₃)-CH₃.
До двух гетероатомов могут быть последовательными, например -CH₂-NH-OCH₃.

Если не указано иное, термины "циклогидрокарбил" и "гетероциклогидрокарбил" или определен-
ный им термин (такой как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероцикло-
алкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.п.) сами по себе или в сочетании с другими терминами
представляют собой циклические варианты "гидрокарбила" и "гетерогидрокарбила" соответственно.
Кроме того, для гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (такого как гетероалкил, гетероцикло-
алкил) гетероатом может занимать положение, по которому гетероцикл присоединен к остальной части
молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил,
1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Неограничивающие примеры гетеро-
циклических радикалов включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-
пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-индол-3-ил, тетра-
гидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п.

Если не указано иное, термин "алкил" используется для представления линейного или разветвлен-

ного насыщенного гидрокарбила, который может быть монозамещенным (например, $-\text{CH}_2\text{F}$) или полизамещенным (например, $-\text{CF}_3$) и может быть моновалентным (таким как метил), двухвалентным (таким как метилен) или многовалентным (таким как метин). Примеры алкила включают метил (Me), этил (Et), пропил (такой как н-пропил и изопропил), бутил (такой как н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил), пентил (такой как н-пентил, изопентил, неопентил) и тому подобное.

Если не указано иное, термин "алкенил" относится к алкилу, содержащему одну или более двойных связей углерод-углерод, которые могут встречаться в любой точке цепи, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры алкенила включают этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, диенил и тому подобное.

Если не указано иное, термин "алкинил" относится к алкилу, содержащему одну или более тройных связей углерод-углерод, которые могут встречаться в любой точке цепи, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры алкинила включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил и тому подобное.

Если не указано иное, циклоалкил включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, любой из которых является насыщенным, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, норборнан, [2.2.2]бициклооктан, [4.4.0] бициклодекан и тому подобное.

Если не указано иное, циклоалкенил включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, который содержит одну или более ненасыщенных двойных связей углерод-углерод в любой точке кольца, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным. Примеры циклоалкенила включают, но не ограничиваются ими, циклопентенил, циклогексенил и тому подобное.

Если не указано иное, циклоалкинил включает любой стабильный циклический или полициклический гидрокарбил, который содержит одну или более тройных связей углерод-углерод в любой точке кольца, который может быть монозамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным.

Термины "гало" или "галоген" самостоятельно или как часть другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термины, такие как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "галоген($\text{C}_1\text{-C}_4$) алкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п. Если не указано иное, примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил.

"Алкокси" представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мост, если не указано иное, C_{1-6} алкокси включает алкокси C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 . Примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и втор-пентокси. Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенный, ароматический, углеводородный заместитель, который может быть моно-, ди- или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным и который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 3 колец, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), содержащим от одного до четырех гетероатомов. В примерном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероатом выбран из группы, состоящей из B, N, O и S, где указанные атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а указанный гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арильных или гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

Если не указано иное, термин "арил" при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, ариалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термин "арилалкил" включает такие радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т.п.), включая такие алкильные группы, в которых атом углерода (например, метиленовая группа) заменена, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.).

Термин "уходящая группа" обозначает функциональную группу или атом, которые могут быть вы-

теснены функциональной группой или атомом посредством реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. В качестве примера типичные уходящие группы включают трифторметансульфонат; хлор, бром и йод; сульфоновые сложноэфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, п-толуолсульфонат и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитные группы" включает, но не ограничивается ими, "аминозащитную группу", "гидроксилзащитную группу" и "тиолзащитную группу". Термин "аминозащитная группа" обозначает защитную группу, подходящую для предотвращения указанных реакций по положению N аминоксиппы. Типичные аминозащитные группы включают, но не ограничиваясь ими, формил; ацил, например алканил, такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил; алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz), 9-фторенилметоксикарбонил (Fmoc), арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMC), трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п.

Термин "гидроксилзащитная группа" обозначает защитную группу, подходящую для предотвращения указанных реакций в карбоксильной группе. Типичные гидроксилзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, например алканил, такой как ацетил; арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксibenзил (PMB), 9-фторенилметил (Fm), бензгидрил (дифенилметил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMC), трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.п.

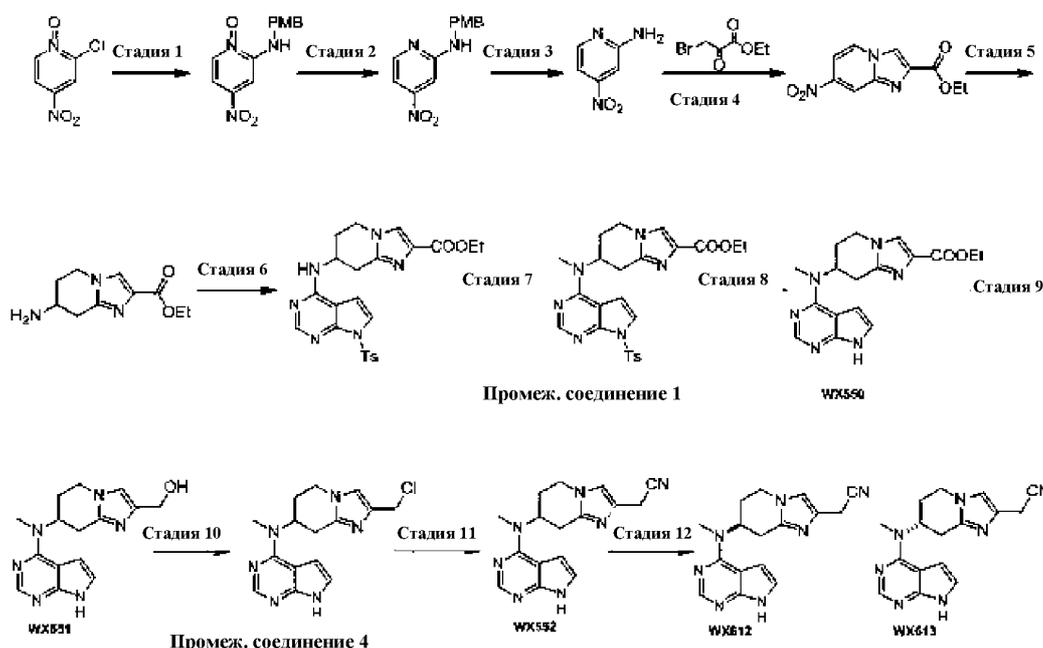
Соединения согласно настоящему изобретению можно получать посредством ряда синтетических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Указанные способы включают конкретные варианты реализации, описанные ниже; варианты реализации, представляющие собой комбинации следующих ниже вариантов реализации с другими способами химического синтеза; и замещение на те же самые методы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, примеры настоящего изобретения.

Растворители, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры: водн. обозначает воду; H₂O обозначает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридий гексафторфосфат, EDC обозначает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид; m-CPBA обозначает 3-хлорпероксибензойную кислоту; "экв." обозначает эквивалент, эквивалентное количество; CDI обозначает карбонилдимидазол; ДХМ обозначает дихлорметилен; PE обозначает петролейный эфир; DIAD обозначает диизопропилазодикарбонат; ДМФА обозначает N,N-диметилформамид; ДМСО обозначает диметилсульфоксид; EtOAc обозначает этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; CBz обозначает бензилоксикарбонил и представляет собой аминозащитную группу; Boc обозначает трет-бутоксикарбонил и представляет собой аминозащитную группу; HOAc обозначает уксусную кислоту; NaCNBH₃ обозначает цианоборгидрид натрия; комн. темп. обозначает комнатную температуру; O/N обозначает "в течение ночи"; THF обозначает тетрагидрофуран; Boc₂O обозначает ди-трет-бутилдикарбонат; TFO обозначает трифторуксусную кислоту; DIPEA обозначает диизопропилэтиламин; SOCl₂ обозначает тионилхлорид, CS₂ обозначает дисульфид углерода; TsOH обозначает п-толуолсульфоновую кислоту; NFSI обозначает N-фтор-N-(бензолсульфонил) бензолсульфонамид; NCS обозначает 1-хлорпирролидин-2,5-дион; n-Bu₄NF обозначает фторид тетрабутиламмония; iPrOH обозначает 2-пропанол; т.пл. обозначает точку плавления; LDA обозначает диизопропиламид лития, Fmoc обозначает флуоренилметоксикарбонил, Alloc обозначает аллилоксикарбонил, Tesc обозначает триметилэтоксикарбонил, PhI обозначает офтатил, Tos обозначает п-толуолсульфонил, Tfa обозначает трифторацетил, Bn обозначает бензил, PMB обозначает п-метоксibenзил.

Соединения названы вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, и для коммерчески доступного соединения используется наименование, указанное в каталоге поставщика.

Подробное описание вариантов реализации

Пример 1



Стадия 1. 2-Хлор-4-нитро-1-оксопиридин-1-ий (40,0 г, 229,2 ммоль) и (метоксифенил)метанамин (63 г, 458,4 ммоль) растворяли в EtOH (400 мл). Полученный раствор перемешивали и кипятили с обратным холодильником в ходе реакции в течение 5 ч. ТСХ (РЕ: ЕА = 2:1) показала, что реакция была завершена. Половину объема EtOH концентрировали и охлаждали на ледяной бане в течение 2-3 ч. Холодную смесь фильтровали и отделенное твердое вещество промывали РЕ (60 мл×3) и ледяной водой (60 мл×3) соответственно, затем сушили в вакууме с получением N-[(4-(метоксифенил)метил]-4-нитро-1-оксопиридин-1-ий-2-амина (38,6 г, 140,2 ммоль, выход 61,2%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) Вычислено для C₁₃H₁₃N₃O₄ 275, обнаружено 276 [M+H]⁺.

Стадия 2. К N-[(4-(метоксифенил)метил]-4-нитро-1-оксопиридин-1-ий-2-амину (5,0 г, 18,16 ммоль) в CHCl₃ (50 мл) добавляли по каплям PCl₃ (8,4 г, 60,8 ммоль) при 0°C, после добавления реакционную смесь нагревали до 25°C и интенсивно перемешивали в течение 16 ч. ТСХ (РЕ: ЕА = 1:1) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали РЕ (30 мл×3) с получением N-[(4-(метоксифенил)метил]-4-нитропиридин-2-амина (4,2 г, неочищенный продукт) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) вычислено для C₁₅H₁₈N₆ 259, обнаружено 260 [M+H]⁺.

Стадия 3. К N-[(4-(метоксифенил)метил]-4-нитропиридин-2-амину (4,2 г, 16,2 ммоль) в толуольном растворе (10 мл) добавляли по каплям ТФУ (5,0 мл) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 80°C для взаимодействия в течение 2 ч. ТСХ (РЕ:ЕА = 1:1) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и его pH доводили до нейтрального с помощью твердого NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали ЕА (50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 ~ 1:1) с получением 4-нитропиридин-2-амина (700 мг, 5,0 ммоль, выход 31,1%) в виде оранжевого твердого соединения. MS (ESI) вычислено для C₅H₅N₃O₂ 139, обнаружено 140 [M+H]⁺.

Стадия 4. К 4-нитропиридин-2-амину (200 мг, 1,4 ммоль) в DME (5 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (280 мг, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при 25°C для взаимодействия в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и кипятили с обратным холодильником для взаимодействия в течение 3 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью быстрой колоночной хроматографии (ЕА:РЕ = 10-60%) с получением этил-7-нитроимидазо[1,2-]пиридин-2-карбоксилата (302 мг, выход 88,9%) в виде бледно-желтого твердого соединения. MS (ESI) вычислено для C₁₀H₉N₃O₄ 235, обнаружено 236 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору этил-7-нитроимидазо[1,2-]пиридин-2-карбоксилата (150 мг, 637,8 ммоля) в этаноле (20 мл) добавляли HCl (7 мг, 0,2 ммоля) и PtO₂ (15 мг, 0,6 ммоля), соответственно, при комнатной температуре. Реакционную систему поочередно вакуумировали и заполняли азотом три раза, затем заполняли H₂ (50 psi) и перемешивали при 50°C для взаимодействия в течение 16 ч. ТСХ (PE:EA = 1:1) показала, что реакция была завершена. Половину объема смеси концентрировали и фильтровали с получением гидрохлорида этил-7-амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (120 мг, неочищенный продукт) в виде белого твердого соединения. MS (ESI) вычислено для C₁₀H₁₅N₃O₂ 209, обнаружено 210 [M+H]⁺.

Стадия 6. Гидрохлорид этил-7-амино-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,4 ммоля) и 4-хлор-7-тозилпирроло[2,3-d]пиримидин (137 мг, 0,4 ммоля) растворяли в n-BuOH (5 мл) и добавляли DIEA (158 мг, 1,2 ммоля). Полученную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником для взаимодействия в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли H₂O (10 мл), водную фазу экстрагировали EA (20 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EA = 0:1) с получением этил-7-[[7-тозилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (55 мг, 0,11 ммоля, выход 28,1%) в виде бледно-желтого твердого соединения. MS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₄N₆O₄S 480, обнаружено 481 [M+H]⁺.

Стадия 7. К раствору этил-7-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (3,0 г, 6,2 ммоля) в ТГФ (150 мл) партиями добавляли NaN (499 мг, 12,5 ммоля) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь продолжали перемешивать при данной температуре в течение 1 ч и затем по каплям добавляли MeI (7,1 г, 50,2 ммоля). После добавления ее перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Добавляли насыщенный NH₄Cl (10 мл) и гасили, и затем добавляли ледяную воду (50 мл) для ее разбавления. Водную фазу экстрагировали смешанным растворителем ДХМ/MeOH (3:1, 50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством быстрой колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением этил-7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 1) (1,5 г, выход 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₆N₆O₄S 494, обнаружено 495 [M+H]⁺.

Стадия 8. К раствору этил-7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (1,5 г, 3,0 ммоля) в EtOH (20 мл) добавляли NaOEt (1,0 г, 15 ммоля) при 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и водную фазу экстрагировали ДХМ/MeOH (10:1, 50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, ДХМ/MeOH = 1/0 ~ 10:1) с получением этил-7-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (WX550, промежуточное соединение 2) (600 мг, 1,76 ммоля, выход 58,2%) в виде белого твердого соединения. MS (ESI) Вычислено для C₁₇H₂₀N₆O₂ 340, Обнаружено 341 [M+H]⁺.

Стадия 9. К раствору этил-7-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 1,5 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) партиями добавляли LiAlH₄ (111 мг, 2,9 ммоля) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1) показала, что реакция была завершена. При 90°C добавляли H₂O/THF=1/1 (20 мл), гасили и фильтровали. Водную фазу экстрагировали ДХМ/MeOH (10:1, 50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола (промежуточное соединение 3) (320 мг, неочищенный продукт) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) вычислено для C₁₅H₁₈N₆O 298, обнаружено 299 [M+H]⁺.

Стадия 10. К раствору 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола (150 мг, 0,5 ммоля) в ДХМ (5 мл) добавляли тионилхлорид (300 мг, 2,5 ммоля) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-[2-(хлорметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (150 мг, гидрохлорид неочищенного продукта) (промежуточное соединение 4) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) вычислено для C₁₅H₁₇ClN₆ 316, обнаружено 317[M+H]⁺.

Стадия 11. К раствору N-[2-(хлорметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амина (150 мг, 0,42 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли цианид натрия (41 мг, 0,85 ммоль). Затем смесь перемешивали при 40°C для взаимодействия в течение 10 ч. ЖХ-МС показала, что исходные вещества были полностью израсходованы и продукт был получен. Добавляли воду (10 мл) и гасили. Водную фазу экстрагировали ДХМ/МеОН (3:1, 20 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенной соленой водой (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях) с получением 2-[7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетонитрила (WX552) (60 мг, выход 46%) в виде белого твердого соединения. MS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₇N₇ 307, обнаружено 308 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,12 (s, 1H), 7,16 (d, J=3,01 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,01 Гц, 1H), 4,11-4,22 (m, 1H), 3,95-4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,88-3,08 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,05 (d, J=11,80 Гц, 1H).

Стадия 12. Рацемический 2-[7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетонитрил (WX552) (30 мг) разделяли с помощью хиральной колонки с получением (S или R) 2-[7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетонитрила (WX612, 10 мг) и (R или S) 2-[7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]ацетонитрила (WX613, 11 мг).

Условия разделения SFC.

Колонка: AD(250 мм×30 мм, 10 мкм) хиральная колонка.

Подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: В: изопропанол (содержащий 0,1% аммиачной воды), А:В=60:40.

Скорость потока: 80 мл/мин.

Температура колонки: 38°C.

Длина волны: 220 нм

Давление впрыска: 100 бар

Температура сопла: 60°C.

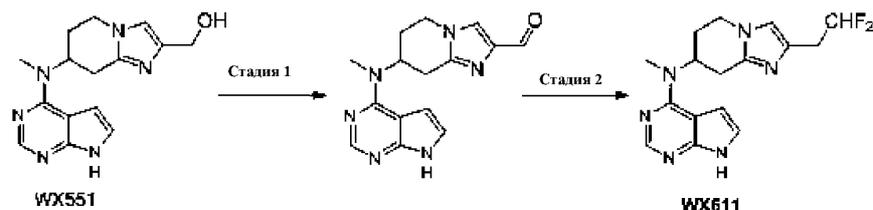
Температура испарения: 20°C.

Температура кондиционирования: 25°C.

WX612: время удерживания 4,870 мин; MS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₇N₇ 307, обнаружено 308 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,41-5,51 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,14 (dt, J=4,27, 12,17 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,04-3,19 (m, 2H), 2,46 (dq, J=5,77, 12,38 Гц, 1H), 2,21 (d, J=13,05 Гц, 1H).

WX613: время удерживания 5,709 мин; MS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₇N₇ 307, обнаружено 308 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,37-5,51 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,14 (dt, J=4,52, 12,30 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,03-3,20 (m, 2H), 2,46 (dq, J=5,90, 12,34 Гц, 1H), 2,21 (d, J=11,80 Гц, 1H).

Пример 2

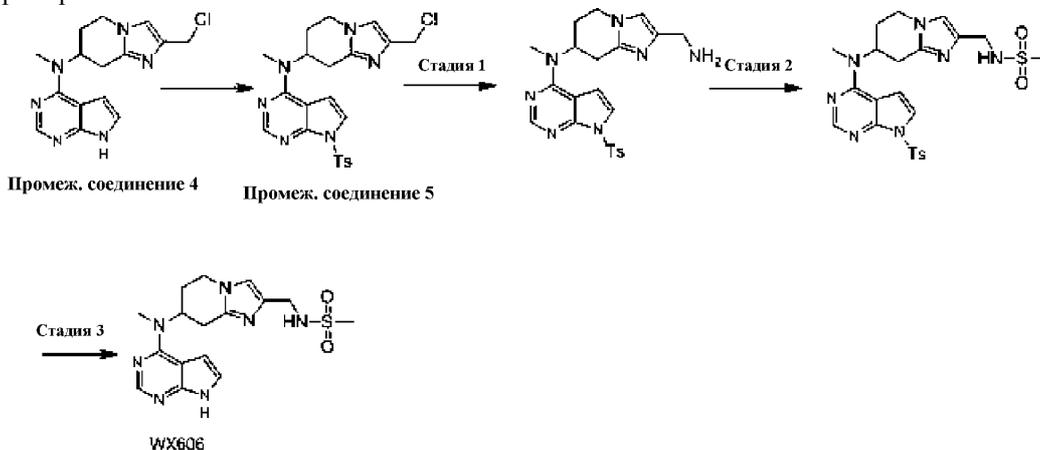


Стадия 1. К раствору 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола (промежуточное соединение 2) (200 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли активированный диоксид марганца (384 мг, 4,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали при 50°C для взаимодействия в течение 4 ч. ЖХ-МС показала, что реагент был полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали с получением 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегида (160 мг, неочищенный продукт) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) вычислено для C₁₅H₁₆N₆O 296, обнаружено 297 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегида (159 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (228 мг, 1,41 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при 25°C для взаимодействия в течение 14 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь выливали в охлажденный насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и водную фазу экстрагировали ДХМ/МеОН (10:1, 15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенной соленой водой, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и перегоняли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с по-

лучением N-(2-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-N-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амино (WX611) (156 мг, выход 93,6%). MS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{18}F_2N_6$ 332, обнаружено 333 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) 8,44 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,03 (br. s., 1H), 5,84-6,22 (m, 1H), 5,64 (br. s., 1H), 4,55 (d, $J=9,79$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=10,29$ Гц, 1H), 3,78 (t, $J=14,43$ Гц, 2H), 3,56 (br. s., 3H), 3,48 (br. s., 2H), 3,37 (s, 1H), 2,68 (d, $J=7,53$ Гц, 1H), 2,42 (d, $J=12,30$ Гц, 1H).

Пример 3

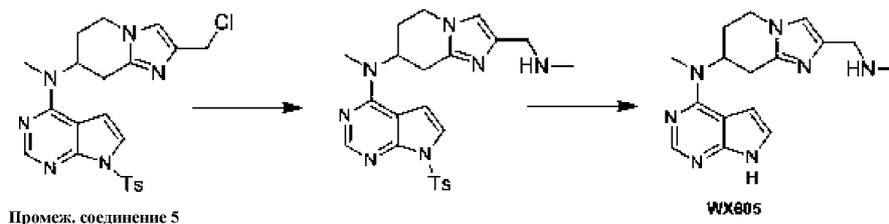


Стадия 1. К раствору N-[2-(хлорметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7-(*p*-толуолсульфонил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение 5) (130 мг, 0,28 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли раствор NH_3 в MeOH (10 мл, 10M) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1) показала, что реакция была завершена. Добавляли H_2O (20 мл) для гашения смеси. Водную фазу экстрагировали ДХМ/MeOH (5:1, 15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенной соленой водой, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[2-(аминометил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7-(*p*-толуолсульфонил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (60 мг, неочищенный продукт) в виде желтого твердого соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{25}N_7O_2S$ 451, обнаружено 452 $[M+H]^+$.

Стадия 2. К раствору N-[2-(аминометил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7-(*p*-толуолсульфонил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (150 мг, 0,33 ммоль) и TEA (100 мг, 1 ммоль), растворенного в ДХМ (5 мл), добавляли метилсульфонилхлорид (46 мг, 0,4 ммоль) при 0°C. Полученную смесь переносили в условия 25°C для перемешивания в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток растворяли в H_2O (15 мл) и экстрагировали ДХМ/MeOH (5:1, 30 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-((7-(метил-(7-*p*-толуол-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амин)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамида (60 мг, неочищенный продукт) в виде бледно-желтого твердого соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) Вычислено для $C_{23}H_{27}N_7O_4S_2$ 529, Обнаружено 530 $[M+H]^+$.

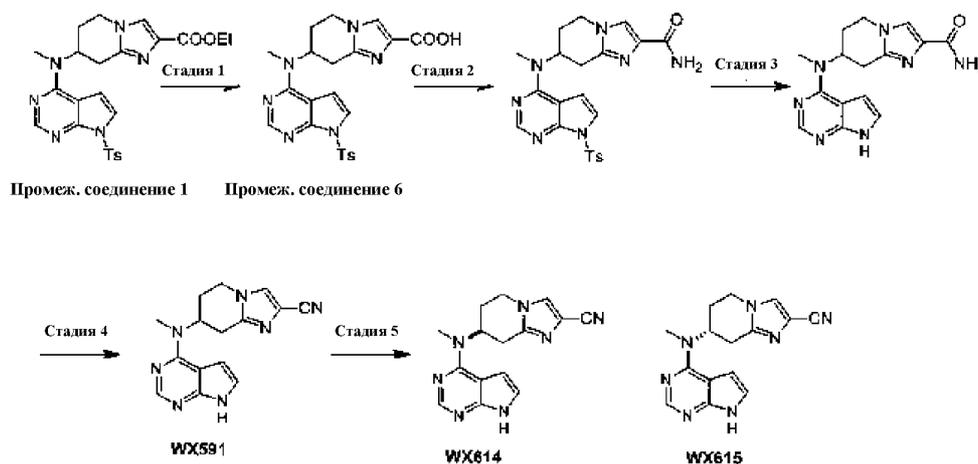
Стадия 3. К раствору N-((7-(метил-(7-*p*-толуол-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амин)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамида (50 мг, 0,94 ммоль) в H_2O (5 мл)/ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (6 мг, 0,14 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 4 ч. ТСХ показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было получено новое вещество; ЖХМС показала целевую молекулярную массу. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в H_2O (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном/изопропанолом (3:1, 20 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях) с получением N-((7-(метил-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амин)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамида (WX606, 22 мг, выход 62,1%). MS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ 375, обнаружено 376 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) 8,15 (s, 1H), 7,13 (d, $J=3,51$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (d, $J=3,76$ Гц, 1H), 5,39-5,48 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,45 (dq, $J=5,90, 12,34$ Гц, 1H), 2,21 (d, $J=11,29$ Гц, 1H)

Пример 4



Способ получения и очистки для N-метил-N-[2-(метиламинометил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-7Н-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амина (WX605) аналогичен способу получения и очистки для WX606. К раствору N-[2-(хлорметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-N-метил-7-(п-толуолсульфонил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амину (промежуточное соединение 5) (130 мг, 0,28 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли раствор метиламина в MeOH (10 мл, 10M) с получением соединения метиламина, которое гидролизовали NaOH в H₂O (5 мл)/ТГФ (5 мл). После завершения реакции его обрабатывали таким же способом и разделяли посредством ВЭЖХ с получением N-метил-N-[2-(метиламинометил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-7Н-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амина (WX605) (25 мг, выход 68%). MS (ESI) вычислено для C₁₆H₂₁N₇ 311, обнаружено 312 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) 8,15 (s, 1H), 7,02 (d, J=3,51 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,46 (br. s., 1H), 4,00-4,18 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,37 (d, J=16,31 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 1H), 2,96 (dd, J=11,80, 16,06 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H)

Пример 5



Стадия 1. К раствору метилэтил-7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата (4,0 г, 8,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) и H₂O (8 мл) добавляли LiOH·H₂O (509 мг, 12,1 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. ТСХ показала, что реагент был полностью израсходован. ТГФ удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 2-3 с помощью 2M HCl (4 мл) и получали белое твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты (3,6 г, выход 95,4%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₂N₆O₄S 466, обнаружено 467 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты (1,8 г, 3,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли CDI (751 мг, 4,6 ммоль) при 0°C. Температуру реакционной смеси повышали до 25°C с перемешиванием в течение 2 ч. После добавления твердого хлорида аммония (2,1 г, 38,6 ммоль) реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала, что реагент был полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и выделяли белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (20 мл) и высушивали в центрифуге с получением 7-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамида (2,5 г, неочищенный продукт) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. MS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₃N₇O₃S 465, обнаружено 466 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-[Метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид (2,5 г, 5,4 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл), MeOH (10 мл) и H₂O (6 мл) и добавляли NaOH (429,6 мг, 10,7 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 мин. ЖХ-МС показала, что реагент был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-[метил-7-гидропирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-

тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксиамида (2,0 г неочищенного продукта) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. MS (ESI) Вычислено для $C_{15}H_{17}N_7O$ 311, обнаружено 312 $[M+H]^+$.

Стадия 4. К раствору 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксиамида (2,0 г, 6,4 ммоль) и триэтиламина (3,9 г, 38,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям ТФАА (4,1 г, 19,3 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ЖХ-МС показала, что реагент был полностью израсходован. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ/MeOH (5:1, 100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенной соленой водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH=40/1 до 20:1) с получением 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-нитрила (WX591, 378 мг, выход 19,8%). MS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{15}N_7$ 293, обнаружено 294 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Гц, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Гц, 1H).

Стадия 5. Рацемический 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-нитрил (30 мг, 102,3 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки с получением (S или R) 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-нитрила (P1, WX614, 10 мг, выход 32,8%) и (R или S) 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо [1,2-а]пиридин-2-нитрила (WX615, 10 мг, выход 31,9%).

Условия разделения SFC.

Колонка: хиральная колонка AD (250 мм×30 мм, 10 мкм).

Подвижная фаза: А: сверхкритический CO_2 , В: В: этанол (содержащий 0,1% изопропанола), А:В=55:45.

Скорость потока: 80 мл/мин.

Температура колонки: 38°C.

Длина волны: 220 нм.

Давление впрыска: 100 бар.

Температура сопла: 60°C.

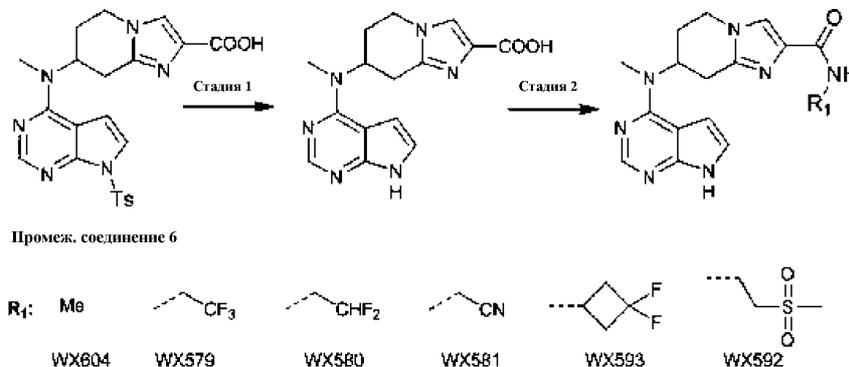
Температура испарения: 20°C.

Температура кондиционирования: 25°C.

WX614: время удерживания 5,507 мин; MS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{15}N_7$ 293, обнаружено 294 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Гц, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Гц, 1H).

WX615: время удерживания 6,407 мин; MS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{15}N_7$ 293, обнаружено 294 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 11,44-11,71 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 1H), 6,63 (dd, J=1,76, 3,26 Гц, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,13 (dt, J=4,14, 12,49 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,91-3,11 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,54 Гц, 1H).

Пример 6



Стадия 1. Способ получения и очистки 7-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты аналогичен способу получения и очистки 7-[метил-[7-гидропирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты. MS (ESI) вычислено для $C_{15}H_{16}N_6O_2$ 312, обнаружено 313 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 7-[Метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновую кислоту (120 мг, 384,2 мкмоль) и EDCI (184 мг, 960,5 мкмоль) растворяли в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем добавляли 3,3-дифтор-

циклобутанамин (120 мг, 384,2 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что исходное сырье было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ:и-PrOH = 3:1 (20 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях) с получением N-(3,3-дифторциклобутил)-7-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид (WX593) (30 мг, выход 15,9%). MS (ESI) вычислено для C₁₉H₂₁F₂N₇O 401, обнаружено 402 [M+H]⁺. ¹H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,76 Гц, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,42-5,53 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 2H), 4,14-4,27 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,48 (dq, J=5,65, 12,34 Гц, 1H), 2,23 (d, J=11,29 Гц, 1H).

Соединения WX579, WX580, WX581, WX592 и WX604 могут быть получены способом получения и очистки, аналогичным соединению WX593. WX593 (15 мг, выход 9,6%). MS (ESI) Вычислено для C₁₇H₁₈F₃N₇O 393, обнаружено 394 [M+H]⁺. ¹H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛА-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,51 Гц, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,41-5,54 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,20 (dt, J=4,39, 12,36 Гц, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,47 (dq, J=5,77, 12,38 Гц, 1H), 2,23 (d, J=11,54 Гц, 1H).

WX580 (25 мг, выход 29,7%). MS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₉F₂N₇O 375, обнаружено 376 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,44 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,03 (br. s., 1H), 5,84-6,22 (m, 1H), 5,64 (br. s., 1H), 4,55 (d, J=9,79 Гц, 1H), 4,40 (d, J=10,29 Гц, 1H), 3,78 (t, J=14,43 Гц, 2H), 3,56 (br. s., 3H), 3,48 (br. s., 2H), 3,37 (s, 1H), 2,68 (d, J=7,53 Гц, 1H), 2,42 (d, J=12,30 Гц, 1H).

WX581 (35 мг, выход 44,6%). MS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₈N₈O 350, обнаружено 351 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,76 Гц, 1H), 6,71 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,42-5,55 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 3H), 4,21 (dt, J=4,52, 12,42 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08-3,23 (m, 2H), 2,48 (tt, J=6,24, 12,45 Гц, 1H), 2,23 (d, J= 10,29 Гц, 1H).

WX592 (25 мг, выход 15,6%). MS (ESI) вычислено для C₁₈H₂₃N₇O₃S 417, обнаружено 418 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, J=3,51 Гц, 1H), 7,04 (d, J=3,76 Гц, 1H), 5,64 (d, J=8,53 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=4,02, 13,30 Гц, 1H), 4,37 (dt, J=4,27, 12,55 Гц, 1H), 3,88 (t, J=6,65 Гц, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,42 (d, J=13,05 Гц, 1H).

WX604 (65 мг, выход 41,6%). MS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₉N₇O 325, обнаружено 326 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (d, J=3,51 Гц, 1H), 6,52 (d, J=3,51 Гц, 1H), 5,45 (br. s., 1H), 4,06-4,25 (m, 2H), 4,02 (br. s., 2H), 3,26-3,36 (m, 4H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,96 (dd, J=11,80, 16,06 Гц, 1H), 2,09-2,37 (m, 2H).

Исследование активности *in vitro* в отношении Jak1, Jak 2 и Jak 3 киназ.

Исследуемые материалы.

Рекомбинантные гуманизированные протеазы JAK1, JAK2 и JAK3 были приобретены у Life technology. Пептид LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Тур 1023) и LANCE Eu-W1024 Антифосфотирозин (PT66) были приобретены у PerkinElmer. Multimode ELISA, Envision (PerkinElmer) использовали для считывания планшета.

Метод исследования.

Исследуемое соединение разбавляли в соответствии с градиентом трехкратной концентрации с конечной концентрацией от 10 мкМ до 0,17 нМ с 11 концентрациями всего, где каждая концентрация имела две повторяющиеся лунки и содержание ДМСО при обнаружении составляло 1%.

Ферментативная реакция JAK1.

2 нМ JAK1 протеинкиназы, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Тур 1023), 38 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRU-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer). Реакцию проводили в течение 90 мин при комнатной температуре, и реакционная система составляла 10 мкл.

Ферментативная реакция JAK2.

0,02 нМ JAK2 протеинкиназы, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Тур 1023), 12 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRIJ-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer). Реакцию проводили в течение 60 мин при комнатной температуре и реакционная система составляла 10 мкл.

Ферментативная реакция JAK3.

0,05 нМ JAK2 протеинкиназы, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Тур 1023), 4 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRLJ-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer). Реакцию проводили в течение 90 мин при комнатной температуре, и реакционная система составляла 10 мкл.

Реакция обнаружения.

В реакционный планшет добавляли 10 мкл детектирующего реагента, где конечная концентрация LANCE Eu-W1024 Антифосфотирозин (PT66) составляла 2 нМ, конечная концентрация EDTA составляла 10 нМ, инкубацию проводили в течение 60 мин при комнатной температуре, и планшет был считан на

Envision.

Анализ данных.

Показания преобразовали в коэффициент ингибирования (%) согласно уравнению

$$\text{Коэффициент ингибирования (\%)} = (\text{Мин-Отношение}) / (\text{Макс-Мин}) \times 100\%.$$

Данные IC50 были обнаружены с помощью подбора 4 параметрической кривой (Model 205 в XLFIT5, iDBS), как показано в табл.1.

Таблица 1

Соединение	JAК1	JAК2
WX550	C	D
WX551	C	D
WX552	B	C
WX579	C	D
WX580	C	D
WX581	C	D
WX593	D	D
WX592	D	D
WX604	C	D
WX605	D	D
WX606	C	D
WX591	B	C
WX612	D	D
WX613	B	C
WX614	A	B
WX615	D	D
WX611	B	C
WX550	C	D
WX551	C	D
WX552	B	C
WX579	C	D
WX580	C	D

WX581	C	D
WX593	D	D
WX592	D	D
WX604	C	D
WX605	D	D
WX606	C	D
WX591	B	C
WX612	D	D
WX613	B	C
WX614	A	B
WX615	D	D
WX611	B	C

$A \leq 10$ нМ; $10 < B \leq 100$ нМ; $100 < C \leq 1000$ нМ; $D1 > 1000$ нМ.

Исследование фармакокинетики (ФК).

Прозрачный раствор, полученный путем растворения исследуемого соединения, был введен путем инъекции в хвостовую вену и через желудочный зонд, соответственно, мышам линии DBA/1 (голодание в течение ночи, возраст 7-8 недель). После введения исследуемого соединения кровь собирали из нижне-челюстной вены от группы внутривенной инъекционной через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч и от группы желудочного зонда через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч, и кровь центрифугировали для получения плазмы. Для определения концентрации в плазме использовали метод ЖХ-МС/МС. Параметры фармакокинетики были рассчитаны с помощью некомпартментного анализа модели на основе линейного логарифмического трапецеидального метода, с использованием программного обеспечения для исследования фармакокинетики WinNonlin™ Version 6,3.

Таблица 2-1. Результат исследования ФК WX552 у мышей

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	1,18
C_{max} (нМ)	3723
ППК _{0-inf} (нМ.ч)	11448
Биодоступность (%) ^a	74,39

Таблица 2-2. Результат исследования ФК WX591 у мышей

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	2,26
C_{max} (нМ)	3017
ППК _{0-inf} (нМ.ч)	10467
Биодоступность (%) ^a	87,0

Таблица 2-3. Результат исследования ФК WX614 у мышей

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	1,76
C_{max} (нМ)	3087
ППК _{0-inf} (нМ.ч)	10200
Биодоступность (%) ^a	73,9

Соединения WX552, WX591 и WX614 согласно настоящему изобретению обладают превосходной

биологической пероральной доступностью и более высокое доступное количество у мышей, что преимущественно в получении фармакологических эффектов *in vivo*.

Исследование эффективности в модели артрита, вызванного адьювантом, у крыс.

Эффект соединений согласно настоящему изобретению для лечения артрита подтверждается моделью артрита, индуцированного адьювантом, у крыс.

Самок крыс Льюиса с массой 160-180 г подвернули действию наркоза изофлюраном и подкожно инъецировали 0,1 мл жидкой суспензии микобактерий туберкулеза в левую заднюю ногу. После моделирования в течение 13 дней соответствующее исследуемое соединение вводили таким образом, что крысам соответственно вводили 1, 3 и 10 мг/кг исследуемого соединения WX614, 10 мг/кг исследуемого соединения WX552, и 10 мг/кг исследуемого соединения WX591 растворяли в смешанном растворителе ДМСО/РЕО400/Н₂О и перорально давали самкам крыс Льюиса (в каждой дозированной группе было 10 крыс). Через две недели после введения наблюдали состояние крыс и регистрировали и оценивали состояние набухания объема стопы. Исследования показали, что все соединения согласно изобретению WX614, WX552 и WX591 проявляют хорошую ингибирующую активность в отношении артрита.

Таблица 3-1

Соединение	Доза (мг/кг)	ППК (%)
Группа контрольного растворителя	0	0%
Соединение WX552	10	31,7
Соединение WX591	10	44,7
Соединение WX614	1	20,2
	3	50,2
	10	61,8

Исследование фармакокинетики в модели артрита, вызванной коллагеном, у мышей.

Эффект соединений согласно настоящему изобретению для лечения артрита был подтвержден моделью артрита, индуцированного коллагеном, у мышей.

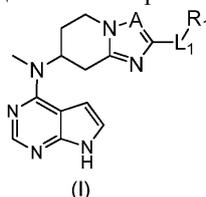
Были выбраны самцы мышей линии DBA/1 и подкожную инъекцию эмульсии коллагена и полного адьюванта Фрейнда проводили у основания хвоста 0-й день и на 21-й день и на 29-й день мышей делили на группы. Соединение WX6144 (3, 10, 30 мг/кг) растворяли в ДМСО/РЕG400/Н₂О [5/20/75 (об./об./об.)] и перорально вводили мышам CIA (Shanghai SLAC Laboratory Animal Co., Ltd., в каждой дозированной группе было 10 мышей), и мышей подвергали лечению в течение 2 последовательных недель, массу мышей регистрировали, и была проведена клиническая оценка артрита. Результат показал, что соединение WX614 согласно настоящему изобретению имело значительный терапевтический эффект в отношении ревматоидного артрита у мышей.

Таблица 3-2

Соединение	Доза (мг/кг)	ППК (%)
Группа контрольного растворителя	0	0
Соединение WX614	3	42,4
	10	51,3
	30	82,5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



где А представляет собой СН;

L₁ выбран из одинарной связи, -C(=O)O-, -C(=O)NH-;

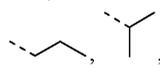
R₁ выбран из CN, OH или выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гетероалкила, C₃₋₆ циклоалкила, которые обязательно замещены 1, 2 или 3R;

R независимо выбран из CN, OH, NH₂, галогена или независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ гетероалкила, которые необязательно замещены 1R';

R' выбран из Me;

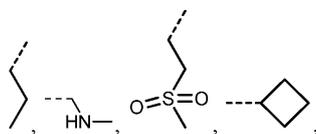
"гетеро" выбран из гетероатома N или гетерогруппы -S(=O)₂-, количество "гетеро" независимо выбрано из 1 или 2.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R выбран

из CN, OH, NH₂, галогена или выбран из Me, Et, NHCH₃, N(CH₃)₂, , которые необязательно замещены 1R'.

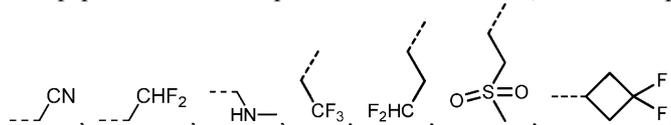
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что R₁ выбран из CN, OH или выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ алкил-N(C₁₋₂ алкил)₂, C₁₋₂ алкил-NH-C₁₋₂ алкила, C₁₋₃ алкил-S(=O)₂C₁₋₃ алкила, C₄₋₅ циклоалкила, которые необязательно замещены 1, 2 или 3R.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, отличающееся тем, что R₁ выбран из CN или выбран из Me, Et,

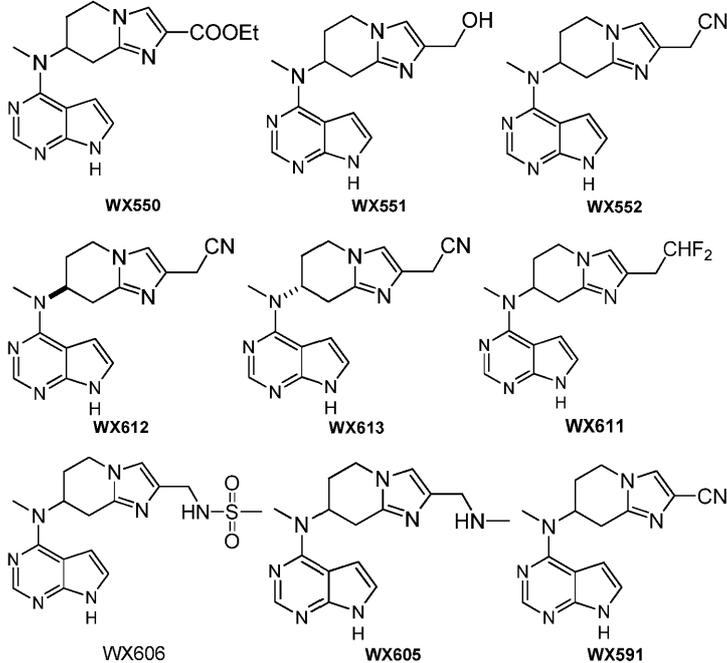


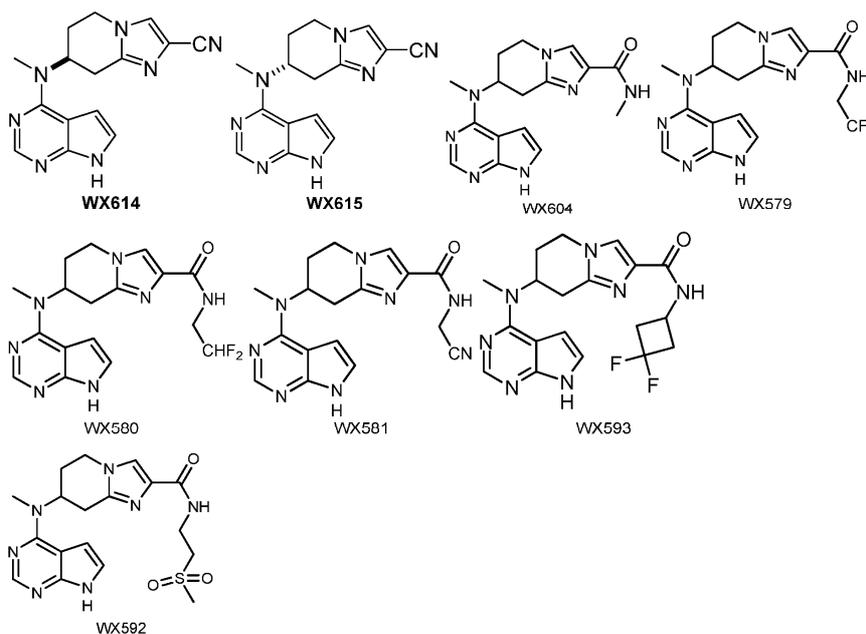
которые необязательно замещены 1, 2 или 3R.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где R₁ выбран из CN, Me,



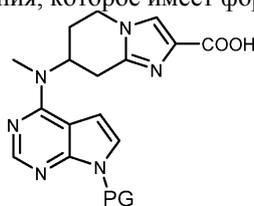
6. Соединение по п.1, выбранное из





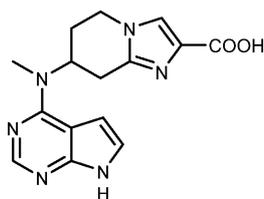
7. Способ получения соединения формулы (I) согласно п.1, где указанный способ включает следующие стадии:

(1) осуществление реакции соединения, которое имеет формулу

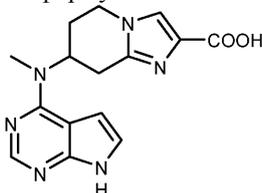


где PG выбрана из бензилоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила, флуоренилметоксикарбонила, аллилоксикарбонила, триметилоксикарбонила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, о-фталила, п-толуолсульфонила, трифторацетила, бензила и p-метоксибензила;

с гидроксидом натрия в присутствии тетрагидрофурана и протонного соразтворителя с получением соединения формулы



(2) осуществление реакции соединения формулы



с соединением формулы



где R_1 представляет собой R_1 согласно п.1.

8. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с янус-киназой 1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с янус-киназой 1.

10. Применение фармацевтической композиции по п.8 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с янус-киназой 1.

11. Применение по п.9 или 10, отличающееся тем, что указанное заболевание представляет собой

артрит.

12. Применение по п.9 или 10, отличающееся тем, что указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

