

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039344**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.17

(21) Номер заявки
201990385

(22) Дата подачи заявки
2017.07.25

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА JAK И ЕГО СОЛИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201610590791.7; 201710037675.7

(32) 2016.07.26; 2017.01.19

(33) CN

(43) 2019.07.31

(86) PCT/CN2017/094253

(87) WO 2018/019222 2018.02.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СУЧЖОУ ЛОНГБАЙОТЕК
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
Чжан Вэньян (CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) CN-A-101448826
CN-A-101801971
CN-A-101374839
CN-A-102026999

(57) Раскрыты гетероциклические производные в качестве ингибитора JAK и его соли. Кроме того, также описано лекарственное средство, содержащее соединение и его соли в качестве активного ингредиента, и их применение в производстве лекарственного средства для лечения связанных с JAK киназой заболеваний, таких как заболевания иммунной системы, ревматоидный артрит и опухоли.

B1

039344

039344

B1

Область техники

Данное изобретение относится к классу гетероциклических соединений в качестве ингибиторов JAK, их солям и лекарственным средствам, содержащим указанные соединения или их соли в качестве активных ингредиентов, и относится к их применению в приготовлении лекарственных средств для лечения связанных с JAK целевых заболеваний, таких как заболевания иммунной системы, ревматоидный артрит и опухоли.

Уровень техники

Сигнальный путь JAK-STAT является цитокин-стимулированным путем трансдукции сигнала, открытым недавно, где JAK играет важную роль в подаче сигналов цитокинами. Нисходящие субстраты семейства киназ JAK включают преобразователи сигнала и активаторы транскрипции (STAT). JAK белок является важным членом этого пути, и аномальное увеличение активности часто приводит к наступлению заболевания. Многие заболевания связаны с аномальными клеточными реакциями сигнального пути JAK-STAT, включая аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, костные заболевания, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, раки, сердечно-сосудистые заболевания, аллергию и астму, и болезнь Альцгеймера.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием, обычно наблюдаемым в клинике, которое в основном характеризуется опуханием суставов, болью, скованностью, деформацией и тяжелым функциональным ухудшением. Частота случаев РА среди населения составляет 0,5-1,0%. Так как патогенез РА не ясен, его патологические процессы трудно контролировать, и частота инвалидизации является высокой, что серьезно ухудшает физическое и умственное здоровье пациентов и снижает качество жизни пациентов. Современные лекарственные средства, применяемые для лечения РА, в основном включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), модифицирующие болезнь антиревматические лекарственные средства (МБАРЛС) и лекарственные средства на основе антител. В течение длительного времени лекарственными средствами первой линии для РА являлись МБАРЛС. В 1988 первое МБАРЛС, метотрексат (MTX), было одобрено FDA для лечения РА, что делает MTX важной вехой в истории лечения РА. Лекарственное средство широко применяют, благодаря его преимуществам, таким как эффективность, переносимость, безопасность и т.д., но оно имеет серьезные побочные эффекты, включающие тошноту, рвоту, дискомфорт в желудке и гепатотоксичность. Наоборот, недавно разработанные лекарственные средства на основе антител имеют хорошую эффективность и показатели безопасности для РА от умеренного до тяжелого. Однако, так как они нацелены на определенные цитокины, население, для которого они благоприятны, значительно ограничено, и кроме того стоимость лечения и введения инъекций также ограничивает продвижение таких лекарственных средств.

Последние 20 лет лечение РА достигло значительного улучшения, и состояние пациентов может эффективно контролироваться существующим режимом лечения. Однако пациенты с РА все еще сталкиваются с проблемами, такими как рецидивы заболевания, неудовлетворительный эффект от лечения, плохая долговременная переносимость и некоторые побочные эффекты. Более важно, качество жизни пациентов с РА, включая функционирование органов, таких как суставы, не в достаточной степени улучшается существующим лечением. Поэтому все еще существует крайняя клиническая необходимость в этой области, касающаяся восстановления нормальных функций пациентов.

Исследования показали, что основным лечением РА является выработка большого количества цитокинов аутокринной системой одноядерных клеток/макрофагов, лимфоцитов и т.д., инфильтрованных в РА синовиальную ткань и клетки. Эти цитокины взаимодействуют и активируют сигнальный путь JAK/STAT (янускиназа/сигнальный преобразователь и активаторы сигнального пути транскрипции) через различные пути. При специфическом ингибировании сигнального пути JAK/STAT, каскадное усиление этих цитокинов может быть заблокировано, тем самым улучшая симптомы поврежденных суставов у пациентов с РА. Поэтому сигнальный путь JAK/STAT является потенциальной целью для лечения РА. В ноябре 2012, пероральный ингибитор JAK Тофацитиниб был впервые одобрен FDA для лечения ревматоидного артрита (РА) и стал первым успешным ингибитором киназы в данной области техники.

Сигнальный путь JAK-STAT является цитокин-стимулированным путем трансдукции сигнала, открытым недавно, где JAK играет важную роль в подаче сигнала цитокина. JAK киназа (обозначенная как JAK, включая четыре известных члена JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) является небольшим семейством цитоплазматических не рецепторных суперсемейств тирозинпротеинкиназы. JAK3 распределена в костном мозге и лимфатической системе, и JAK1, TYK2 и JAK2 широко распространены в различных клетках ткани. Когда JAK связывается с рецепторами цитокина на поверхности клетки, связанные с рецептором JAK активируются и, в свою очередь, рецепторы фосфорилируются. Это обеспечивает сайт рекрутинга для преобразователей цитоплазматического сигнала и активаторов белка транскрипции STAT (обозначенного как STAT, включая STAT1-4, STAT5a, STAT5b, STAT6). JAK фосфорилируют белок STAT, и последний переносится в ядро для регулирования экспрессии гена после димеризации. Этим путем является сигнальный путь JAK/STAT (O'Shea J. J., et al., N. Engl. J. Med., 2013, 368:161-170).

Сигнальным путем JAK/STAT является сигнальный путь, стимулированный множеством цитокинов и рецепторов фактора роста, включая интерлейкины, интерфероны (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), эритропоэтин

(EPO), гранулоцитарный-макрофаговый колониестимулирующий фактор (GM-CSF), соматотропин (GH), пролактин (PRL), тромбопоэтин (TPO) и т.д., которые играют ключевую роль в пролиферации иммунных клеток и кроветворяющих стволовых клеток, и биологическом процессе иммунного регулирования (Ghoreschi K., et al., *Immunol. Rev.*, 2009, 228:273-287).

JAK1 может связываться с IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28, IFN- α , IFN- γ , IL-6 в семействе gp130, и другими рецепторами, содержащими γ c, и т.д. (Rodig S. J., et al., *Cell*, 1998, 93:373-383). Метод генного нокаута JAK1 на мышинных моделях показывает, что этот фермент играет ключевую роль в регулировании биологического действия различных цитокиновых рецепторов, описанных выше (Kisseleva T., et al., *Gene*, 2002, 285:1-24). JAK1 является новой целью в области заболеваний, таких как иммунные заболевания, воспаление и рак. Ингибиторы JAK1 могут применяться для лечения/профилактики аутоиммунных заболеваний и воспаления (Hornakova T., et al., *Blood*, 2010, 115:3287-3295), таких как лейкоз, лимфома, меланома, артрит, псориаз, болезнь Крона, красная волчанка, синдром приобретенного иммунодефицита (Hou S., et al., *Hum. Genet.*, 2013, 132:1049-1058) и подобные.

JAK2 играет важную роль в регулировании сигналов различных рецепторов, включая IL-3, IFN- γ , EPO, GH и подобные (Levy D. E., et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, 3:651-662). Нокаут JAK2 в мышинной модели может привести к смерти анемичных животных (Schindler C., et al., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282:20059-20063); базовая мутация JAK2V617F на гене JAK2 у человека тесно связана с возникновением истинной полицитемии (ИП) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) при миелопролиферативных заболеваниях, и т.д. (Ghoreschi K., et al., *Immunol. Rev.*, 2009, 228:273-287).

JAK3 регулирует подачу сигналов клетками через связывание с гамма со-цепью (γ c) в комплексах рецептора цитокина, такого как IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21. Мутации JAK3 и γ c могут привести к тяжелому комбинированному иммунодефициту (ТКИД) (Villa A., et al., *Blood*, 1996, 88:817-823). Аномальная активность JAK3 характеризуется значительным повышением в Т клетках и НК клетках и потерей функции В клетки, что сильно влияет на нормальные биологические функции иммунной системы. Основываясь на его функциональных характеристиках и специальном распределении в тканях, JAK3 становится привлекательной лекарственной целью для заболеваний, связанных с иммунной системой. Ее ингибиторы имеют большую ценность в клиническом применении для лечения/профилактики ревматоидного артрита (РА), болезни Крона, системной красной волчанки, рассеянного склероза, диабета I типа, псориаза, аллергических заболеваний, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, лейкоза, лимфомы, трансплантации органов и других заболеваний (Papageorgiou A. C., et al., 2004, *Trends Pharm. Sci.*, 2004, 25:558-562).

TYK2 является первым членом семейства JAK и может быть активирована множеством рецепторов, таких как интерфероны (IFN), IL-10, IL-12, IL-23, IL-27 и подобные. У мышей потеря функции TYK2 может вызвать дефекты сигнальных путей различных цитокиновых рецепторов, что приводит к вирусной инфекции, пониженной антибактериальной и иммунной функции и повышенной вероятности легочной инфекции (Kisseleva T., et al., 2002, *Gene*, 285:1-24). Кроме того, исследования Larner A.C group показали, что TYK2 может способствовать ингибированию роста и метастазов рака молочной железы (Zhang Q., et al., 2011, *J. Interferon Cytokine Res.*, 31:671-677).

Так как JAK киназа вовлечена в различные физиологические процессы в теле, широкое ингибирование различных подтипов может иметь неблагоприятные последствия. Тофацитиниб применяют у пациентов с РА от умеренного до тяжелого при недостаточной реакции или переносимости МТХ. Наблюдают, что это вызывает определенные побочные эффекты при клинических исследованиях, включая инфекцию, туберкулез, опухоль, анемию, повреждение печени, повышение холестерина и подобные. Тофацитиниб оказывает значительное ингибирующее действие на JAK1, JAK2 и JAK3 подтипы. Так как активность JAK2 связана с дифференциацией красных кровяных клеток и метаболизмом жиров, считают, что некоторые из указанных выше побочных эффектов связаны с не селективным профилем ингибирования лекарственного средства. Поэтому поиск селективных ингибиторов JAK1 и/или JAK3 становится новым направлением в исследовании лекарственных средств для РА.

В настоящее время, было доказано, что ингибиторы JAK полезны в лекарственных средствах для лечения заболеваний кровеносной системы, опухолей, ревматоидного артрита, псориаза и подобных. Из-за значительного медицинского применения ингибиторов JAK в лекарственных средствах для множества родственных заболеваний, исследование и открытие таких соединений крайне благоприятны.

Сущность изобретения

Первым объектом данного изобретения является получения класса гетероциклических производных в качестве ингибиторов JAK.

В частности, соединения, раскрытые в представленном изобретении, выбирают из, но не ограничиваются ими, следующих структур:

[illegible]

или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительно соединение, описанное здесь, выбирают из, но не ограничивают ими, из следующих структур:

3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (метилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) азетидин-3-карбоксамид;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (этилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) азетидин-3-карбоксамид;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (циклопропилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) азетидин-3-
карбоксамид;
3- (5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (метилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) азетидин-3-
карбоксамид;
3- (5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (этилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) азетидин-3-
карбоксамид;
3- (5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (циклопропилсульфонил) -N- (2, 2, 2-
трифторэтил) азетидин-3-карбоксамид;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (метилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-карбоксамид;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (этилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-карбоксамид;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (циклопропилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-
карбоксамид;
4- ((5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (метилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-
карбоксамид;
4- ((5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (этилсульфонил) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-
карбоксамид;
4- ((5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (циклопропилсульфонил) -N- (2, 2, 2-
трифторэтил) пиперидин-4-карбоксамид;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
N- (2, 2, 2-трифторэтил) тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1, 1-
диоксид;
4- ((5-фтор-2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -N- (2, 2, 2-трифторэтил) тетрагидро-2Н-тиопиран-4-
карбоксамид 1, 1-диоксид;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
3- ((2- (7Н-пирроло [2, 3-д] пиримидин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (метилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
3- ((2- (7Н-пирроло [2, 3-д] пиримидин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) -1- (метилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
3- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) пиримидин-4-ил) amino) -
1- (метилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1, 1-диоксид;
4- ((2- (7Н-пирроло [2, 3-д] пиримидин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1, 1-диоксид;
4- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1, 1-диоксид;
1- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклобутан-3-карбонитрил;
1- ((2- (7Н-пирроло [2, 3-д] пиримидин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклобутан-3-карбонитрил;
1- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклобутанкарбонитрил;
1- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклопентанкарбонитрил;
1- ((2- (7Н-пирроло [2, 3-д] пиримидин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклопентанкарбонитрил;
1- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) пиримидин-4-
ил) amino) циклопентанкарбонитрил;
(R) -2- ((2- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-3-ил) пиримидин-4-

ил) амино-2-метилбутаннитрил;

(R)-2-(2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-

ил) амино-2-метилбутаннитрил;

(R)-2-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-

ил) амино-2-метилбутаннитрил;

или их фармацевтически приемлемых солей.

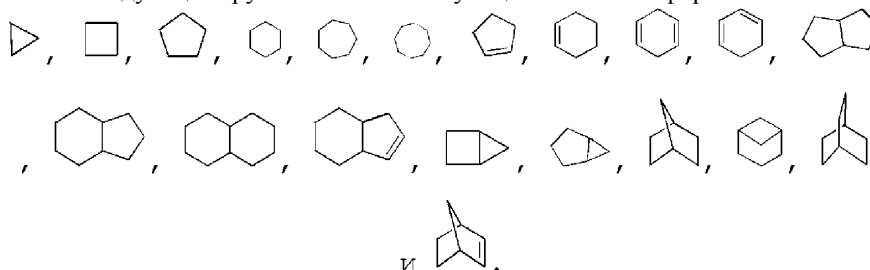
Терминология

Термин "алкил" относится к прямой или разветвленной алкильной группе, имеющей 1-12 атомов углерода в цепи, и примеры алкильной группы включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (t-Bu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и любую группу, которая считается эквивалентной указанным выше примерам по мнению специалиста в данной области техники и в соответствии с представленным описанием.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, определенной выше, которая связана с атомом кислорода. Алкоксигруппа присоединена к основной молекуле через атом кислорода.

Термин "амино" относится к $-NH_2$ группе или моно- или диалкиламиногруппе.

Термин циклоалкил относится к насыщенному или частично насыщенному, моноциклическому, конденсированному полициклическому, мостиковому полициклическому или спиро полициклическому карбоциклическому кольцу, имеющему 3-12 атомов в кольце. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие группы в соответствующей связанной форме:



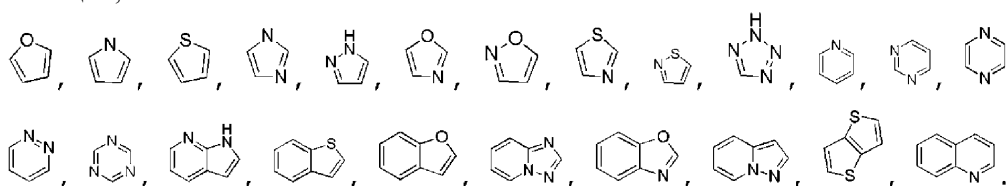
Термин "арил" относится к 5-6-членному карбоароматическому кольцу, такому как бензол; бициклическим кольцам, где по крайней мере одно из колец является карбоароматическим кольцом, таким как нафталин, антрацен и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин; и трициклическим кольцам, где по крайней мере одно из колец является карбоароматическим кольцом, таким как флуорен.

Например, арильная группа включает 5-6-членное карбоароматическое кольцо, конденсированное с 5-7-членным гетероциклическим кольцом, включающим один или более гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, при условии, что точка присоединения находится на карбоароматическом кольце. Двухвалентный радикал получается из замещенного производного бензола и свободной валентности атома на кольце, который обозначен как замещенный фениленовый радикал. Двухвалентный свободный радикал получают из одновалентного полициклического не содержащего углеводород радикала, наименование которого оканчивается на "радикал", восстановлением свободной валентности атома водорода, где к наименованию добавляется "ен" после соответствующего одновалентного свободного радикала. Например, нафтильная группа, имеющая две точки присоединения, называется нафтиленовой группой. Однако арильная группа не содержит, и никаким образом не пересекается с гетероциклическими арильными группами, соответствующим образом определенными ниже. Таким образом, как определено здесь, если одно или более карбоароматических колец присоединено к гетероароматическому кольцу, полученная кольцевая система является ароматической гетероциклической группой, а не арильной группой.

Термин "ароматическая гетероциклическая группа" относится к

5-8-членному моноциклическому ароматическому углеводороду, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, например, 1-4 гетероатома, и в некоторых вариантах, 1-3 гетероатома, где другими атомами кольца являются атомы углерода;

8-12-членному бициклическому ароматическому углеводороду, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, например, 1-4 гетероатома, и в некоторых вариантах, 1-3 гетероатома, где другими атомами кольца являются атомы углерода и, по крайней мере, одно кольцо является ароматическим кольцом; и



Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной, моноциклической или полициклической, циклической углеводородной группе, содержащей 3-20 атомов в кольце, где

один или более атомов кольца выбирают из гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или S(O)_m (где m равно целому числу 0-2), и оставшимися атомами кольца является углерод. Предпочтительно, имеет 3-12 атомов в кольце, 1-4 из которых являются гетероатомами. Более предпочтительно, гетероциклоалкильное кольцо содержит 3-10 атомов в кольце, и более предпочтительно, гетероциклоалкильное кольцо содержит 5-6 атомов в кольце. Не ограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил и подобные. Полициклические гетероциклоалкильные группы включают спиро, конденсированные и мостиковые гетероциклоалкильные группы. Гетероциклическое кольцо может быть замещено или не замещено, и если замещено, заместителем предпочтительно является одна или более из следующих групп, независимо выбранных из алкила, галоалкила, алкокси, алкиламино, галогена, гидроксила, амина, оксо, алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкокси, гидроксиалкила, карбокси или карбоксилата.

Термин "галоген" означает хлор, фтор, бром или йод. Термин "гало" означает хлор, фтор, бром или йод. Термин "галоалкил" относится к алкильной группе, определенной выше, которая замещена одним или более атомами галогена.

Термин "галоалкокси" означает алкоксигруппу, определенную выше, которая замещена одним или более атомами галогена.

Термин "ацил" относится к R-C(O)-группе прямой, разветвленной или циклической конфигурации или их сочетанию, содержащей 1-10 атомов углерода, которые присоединены к основной структуре через гидроксильную функциональную группу. Такая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, и алифатической или ароматической.

В представленном здесь варианте, если описанное соединение содержит основную группу, оно может образовывать соль с кислотой, и соль производного пиримидина может быть получена способом, известным специалисту в данной области техники.

Обычные кислые соли включают соли органической кислоты, соли неорганической кислоты и подобные. В общем, обычно применяемые соли органической кислоты включают цитрат, фумарат, оксалат, малат, лактат, сульфат (например, камфорсульфонат, п-толуолсульфонат, метансульфонат и подобные) и т.д.; соли неорганической кислоты включают гидрогалогениды, сульфаты, фосфаты, нитраты и подобные.

Например, низшая алкилсульфоная кислота, такая как метансульфоная кислота, трифторметансульфоная кислота или подобные могут образовывать мезилат, трифлат; и арилсульфоная кислота, такая как бензолсульфоная кислота, п-толуолсульфоная кислота или подобные может образовывать п-толуолсульфонат, бензолсульфонат; органическая карбоновая кислота, такая как уксусная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота или подобные может образовывать соответствующие соли; аминокислота, такая как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, может образовывать глутамат или аспартат. Неорганическая кислота, такая как галогеноводородная кислота (такая как фтористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, хлористоводородная кислота), азотная кислота, карбоновая кислота, серная кислота или фосфорная кислота также могут образовывать соответствующие соли.

В представленном здесь варианте, если описанное соединение содержит кислую группу, оно может образовывать соль с основанием. Соль описанного здесь соединения может быть получена способом, хорошо известным в данной области техники. Например, оно может образовывать соль со щелочным металлом, таким как натрий, калий или литий; со щелочноземельным металлом, таким как кальций или барий; с другими металлами, такими как магний или алюминий; и также может образовывать соль с органическим основанием, таким как дициклогексиламин, гуанидин или триэтиламин.

Во втором аспекте, представлено лекарственное средство, в котором применяется соединение ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль в качестве активного ингредиента. Указанное выше лекарственное средство может содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, включая обычные в области фармацевтики разбавители, наполнители, связующие агенты, смачивающие агенты, разрыхлители, добавки, улучшающие абсорбцию, поверхностно-активные вещества, носители абсорбции, смазывающие агенты и т.д. Если необходимо, могут быть добавлены вкусовые добавки, подсластители и т.д. Описанное лекарственное средство может быть получено в различных формах, таких как таблетки, порошки, гранулы, капсулы, пероральные жидкости и препараты для инъекций, и лекарственные средства в указанных выше различных лекарственных формах могут быть получены обычным в области фармацевтики способом.

В третьем аспекте, представлено гетероциклическое соединение в качестве ингибитора JAK, и его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, кожных состояний, рассеянного склероза, псориаза, воспалительной болезни кишечника, миастении гравис, псориаза у человека или животного, особенно для лечения заболеваний, связанных с JAK киназой.

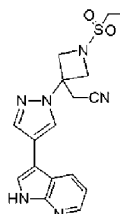
Авторы данного изобретения подтверждают экспериментами, что некоторые из описанных здесь соединений обладают хорошим ингибирующим действием на JAK киназу, особенно JAK1, и обладают

низким ингибирующим действием на JAK2, JAK3, что позволяет считать этот продукт селективным ингибитором JAK. Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль, обладает низкой токсичностью при лечении аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, кожных состояний, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориазного артрита, воспалительной болезни кишечника, миастении гравис и псориаза.

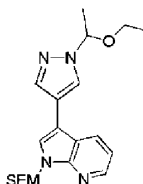
Подробное описание конкретных вариантов

Практика данного описания описана ниже в виде примеров, и специалист в данной области техники поймет, что модификации и замены соответствующих технических характеристик попадают в объем заявленного изобретения.

Пример 1. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

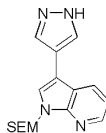


Стадия 1. 3-(1-(1-Этоксипропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



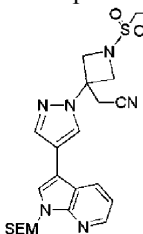
2,7 г 3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 3,2 г 1-(1-этоксипропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, 3 г карбоната калия и 90 мг Pd(dppf)Cl₂ растворяют в 21 мл н-бутанола и 7 мл воды, нагревают до 100°C в течение 20 ч. Реакция завершается. Реакционный раствор концентрируют досуха и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением 1,2 г масла.

Стадия 2. 3-(1H-Пиразол-4-ил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



1,2 г продукта со стадии 1 добавляют к 9 мл тетрагидрофурана и 22,5 мл H₂O. Затем к смеси добавляют 3 мл 10% разбавленной хлористоводородной кислоты и перемешивают при комнатной температуре. Реакция завершается через 1 ч. Добавляют 30% гидроксид натрия для доведения pH до 7. Смесь экстрагируют дихлорметаном, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют с получением 1,0 г масла.

Стадия 3. 2-(1-(Этилсульфонил)-3-(4-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-азетидин-3-ил)ацетонитрил



0,5 г продукта со стадии 2 и 0,2 г 2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-илиден)ацетонитрила добавляют к 20 мл ацетонитрила. 10 мг ДБУ добавляют к реакционной смеси при комнатной температуре и подвергают взаимодействию в течение 5 ч. После завершения реакции, смесь экстрагируют этилацетатом и промывают водой. Органический слой сушат, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 0,6 г целевого продукта.

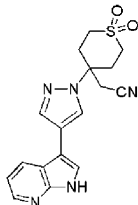
Стадия 4. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил.

К 0,5 г продукта со стадии 3 добавляют 5 мл трифторуксусной кислоты и подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (тонкослойная хроматография (этилацетат/петroleumный эфир 1:2)), смесь концентрируют досуха. 1 мл этилендиамина добавляют к ос-

татку и подвергают взаимодействию в течение 2 ч. Смесь концентрируют досуха, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением целевого продукта (0,3 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,74 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,33 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=7,9, 4,7$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,25 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,25 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). МС (ИЭР): 367,14 (M+1).

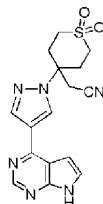
Пример 2. 2-(4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил



Синтез проводят по методике примера 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,14 (дд, 1H), 3,29 (д, 4H), 3,13-2,96 (м, 4H), 2,55 (д, 2H). МС (ИЭР): 356,11 (M+1).

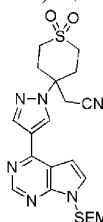
Пример 3. 2-(4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил



Синтез проводят по методике примера 1.

Альтернативно, синтез проводят с применением следующих стадий.

Стадия 1. 2-(1,1-Диоксо-4-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил



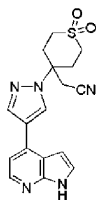
В 250 мл круглодонную колбу добавляют 15 г 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина и 100 мл ацетонитрила при комнатной температуре под защитой азота и охлаждают до 0°C в ледяной бане. Затем добавляют 0,72 г ДБУ и 9,0 г 2-(1,1-диоксодигидро-2H-тиопиран-4(3H)-илиден)ацетонитрила, реакция продолжается при 0°C в течение 5 ч и затем смесь подвергают взаимодействию при комнатной температуре 20°C в течение ночи, пока исходные материалы не будут практически израсходованы. Реакцию отслеживают тонкослойной хроматографией. Твердое вещество фильтруют и промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют досуха. Твердое вещество осаждают добавлением этилацетата и затем промывают этилацетатом/н-гексаном с получением твердого вещества. Твердые вещества объединяют и сушат с получением 8 г продукта.

Стадия 2. 2-(4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил.

5 г продукта со стадии 1 добавляют к 30 мл трифторуксусной кислоты и подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (тонкослойная хроматография (этилацетат/петролейный эфир 1:2)), смесь концентрируют досуха. Добавляют 1 мл этилендиамина и подвергают взаимодействию в течение 2 ч. Смесь концентрируют досуха, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 2,6 г целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,00-3,17 (м, 4H), 2,54-2,60 (м, 2H). МС (ИЭР): 356,11 (M+1).

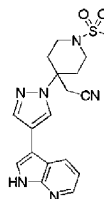
Пример 4. 2-(4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил



Синтез проводят по методике примера 1.

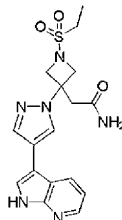
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,28-3,33 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,56 (м, 2H). МС (ИЭР): 356,11 (M+1).

Пример 5. 2-(4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетонитрил



Синтез проводят по методике примера 1. МС (ИЭР): 385,14 (M+1).

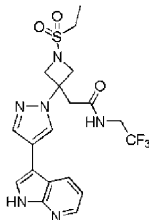
Пример 6. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид



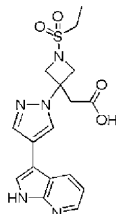
0,3 г продукта из примера (1) и 10 мл метанола добавляют к 2 мл 1 М гидроксида натрия и подвергают взаимодействию при 50°C в течение 2 ч. pH доводят до 7 хлористо-водородной кислотой, метанол удаляют и фильтруют с получением целевого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,33-8,23 (м, 3H), 7,99 (с, 1H), 7,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,12 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,46 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,35 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,24 (т, J=7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР): 389,14 (M+1).

Пример 7. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Стадия 1. 2-(3-(4-Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)уксусная кислота



К 0,6 г продукта из примера (1) добавляют 4 мл 1 М гидроксида натрия и 20 мл метанола и подвергают взаимодействию при кипении с обратным холодильником в течение 10 ч. pH доводят до 6 хлористо-водородной кислотой и метанол удаляют. Смесь экстрагируют дихлорметаном, сушат, концентрируют и фильтруют с получением 0,4 г целевого продукта.

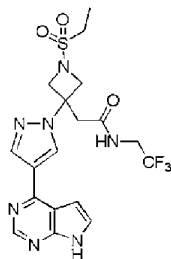
Стадия 2. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид.

0,4 г продукта со стадии 1 растворяют в 5 мл сухого ДМФ и добавляют 0,18 г гидрохлорида N-(3-

диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC.HCl). После перемешивания в течение 1 часа добавляют 0,1 г трифторэтиламина. Через 2 ч реакции смесь разбавляют водой, экстрагируют дихлорметаном, сушат, концентрируют и затем очищают хроматографией на колонке с получением 0,3 г целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,24-8,28 (м, 3H), 7,78 (с, 1H), 7,12 (м, 1H), 4,47 (д, 2H), 4,35 (д, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,20 (м, 4H), 1,24 (т, 3H). МС (ИЭР): 471,14 (M+1).

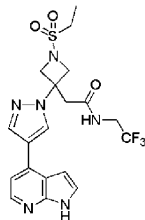
Пример 8. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил) азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7.

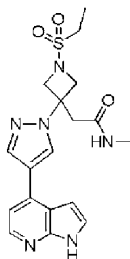
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 4,36 (д, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,18-3,23 (м, 2H), 1,23 (т, 3H). МС (ИЭР): 472,13 (M+1).

Пример 9. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



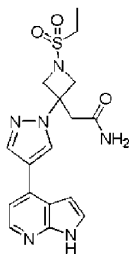
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 471,14 (M+1).

Пример 10. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-метилацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 403,15 (M+1).

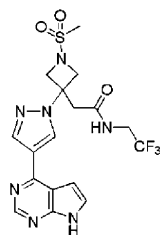
Пример 11. 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид



Получают по методике примера 6.

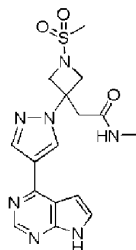
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,79 (дд, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 4,47 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,32 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,17 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,20 (т, J=7,3 Гц, 3H). МС (ИЭР): 389,14 (M+1).

Пример 12. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



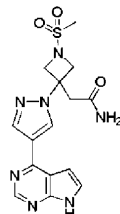
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 458,12 (М+1).

Пример 13. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)-N-метилацетамид



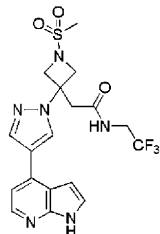
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 390,13 (М+1).

Пример 14. 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)ацетамид



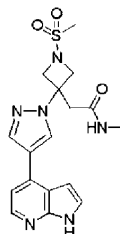
Получают по методике примера 6. МС (ИЭР): 376,11 (М+1).

Пример 15. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



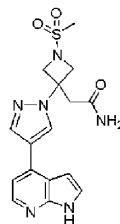
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 457,12 (М+1).

Пример 16. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)-N-метилацетамид



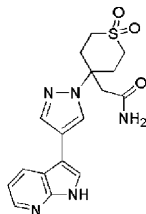
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 389,14 (М+1).

Пример 17. 2-(3-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид



Получают по методике примера 6. МС (ИЭР): 375,12 (M+1).

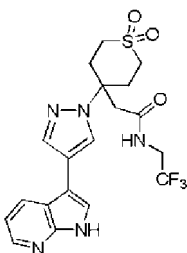
Пример 18. 2-(4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид



Получают по методике примера 6.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,37-8,27 (м, 2H), 8,25 (дд, J=4,6 Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,12 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,21 (д, J=13,2 Гц, 2H), 2,55 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,08 (д, J=14,7 Гц, 2H), 3,08 (т, J=13,4 Гц, 2H), 2,95 (т, J=13,4 Гц, 2H), 2,69 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,61 (с, 2H). МС (ИЭР): 374,12 (M+1).

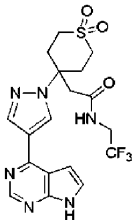
Пример 19. 2-(4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,28-8,32 (м, 2H), 8,24-8,25 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,12 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 2,65-3,34 (м, 8H), 2,50 (м, 2H). МС (ИЭР): 456,13 (M+1).

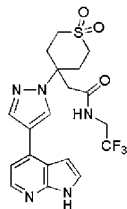
Пример 20. 2-(4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7.

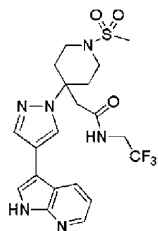
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,67 (м, 2H). МС (ИЭР): 457,12 (M+1).

Пример 21. 2-(4-(4-(7H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



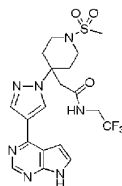
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 456,12 (M+1).

Пример 22. 2-(4-(4-(7H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



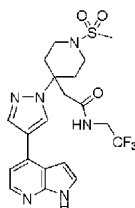
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 485,15 (М+1).

Пример 23. 2-(4-(4-(7Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



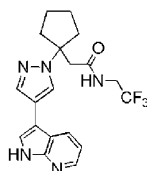
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 486,15 (М+1).

Пример 24. 2-(4-(4-(7Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 485,15 (М+1).

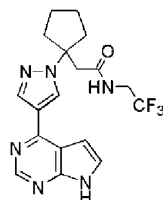
Пример 25. 2-(1-(4-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклопентил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7.

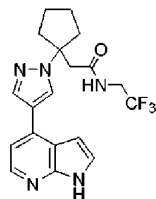
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (с, 1Н), 8,42 (м, 1Н), 8,22 (м, 2Н), 8,10 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,10 (м, 1Н), 3,79 (м, 2Н), 2,86 (с, 2Н), 2,50 (м, 2Н), 2,07 (м, 2Н), 1,71 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н). МС (ИЭР): 485,15 (М+1).

Пример 26. 2-(1-(4-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклопентил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



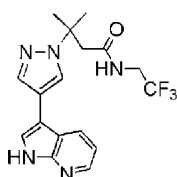
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 485,15 (М+1).

Пример 27. 2-(1-(4-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклопентил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид



Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 392,17 (М+1).

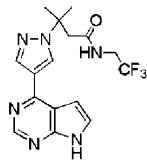
Пример 28. 3-(4-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)бутанамид



Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 366,15 (М+1).

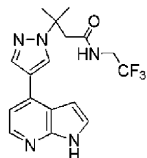
Пример 29. 3-(4-(7Н-Пирроло[2,3-б]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метил-N-(2,2,2-

трифторэтил) бутанамид



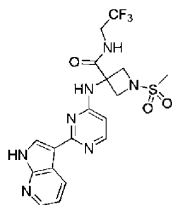
Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 367,14 (M+1).

Пример 30. 3-(4-(7H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)бутанамид

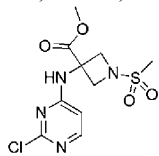


Получают по методике стадии 2 примера 7. МС (ИЭР): 367,14 (M+1).

Пример 31. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид

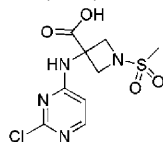


Стадия 1. Метил 3-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоксилат



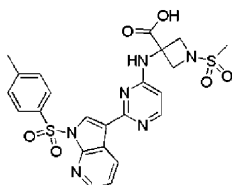
3,3 г 2,4-дихлорпиримидина и 5 г метил 3-амино-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоксилата растворяют в 50 мл тетрагидрофурана. Добавляют 5 мл ДИПЭА и подвергают взаимодействию при 40°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют водой, экстрагируют дихлорметаном, сушат, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 6 г целевого продукта.

Стадия 2. 3-((2-Хлорпиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоновая кислота



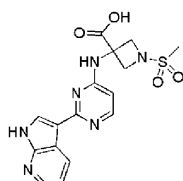
2 г продукта со стадии 1 растворяют в 10 мл. Добавляют 4 мл 2 М гидроксида калия и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют и добавляют хлористоводородную кислоту для доведения pH до 6. Смесь фильтруют и сушат с получением 1,6 г целевого продукта.

Стадия 3. 1-(Метилсульфонил)-3-((2-(1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)азетидин-3-карбоновая кислота



В 24 мл диоксана/воды (5:1) добавляют 2 г продукта со стадии 2, 1,26 г 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксолан-2-ил)-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 1,0 г карбоната калия и 0,1 г Pd(dppf)Cl₂ и нагревают до 90°C и подвергают взаимодействию в течение 3 ч. Смесь доводят до pH 6 хлористоводородной кислотой и фильтруют. Фильтрат обрабатывают при пониженном давлении для удаления диоксана, разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом, сушат, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 1,8 г целевого продукта.

Стадия 4. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбоновая кислота

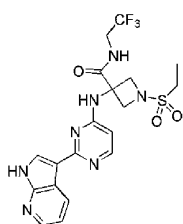


К 0,8 г продукта со стадии 3 добавляют 3 мл 2 М гидроксида калия и 10 мл метанола и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляют, и pH доводят до 6 хлористо-водородной кислотой и фильтруют с получением 0,5 г целевого продукта.

Стадия 5. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид.

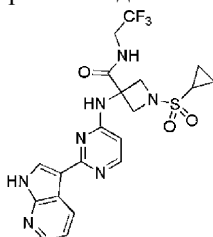
0,3 г продукта со стадии 4 растворяют в 5 мл сухого ДМФ. Добавляют 0,16 г гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC.HCl) и перемешивают в течение 2 ч. Затем добавляют 0,098 г 2,2,2-трифторэтиламина и подвергают взаимодействию в течение 1 ч. После завершения реакции, смесь разбавляют водой, экстрагируют дихлорметаном, сушат, концентрируют и очищают хроматографией на колонке с получением 0,2 г целевого продукта. МС (ИЭР): 470,12 (M+1).

Пример 32. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид



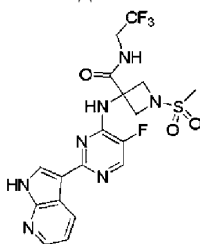
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 484,13 (M+1).

Пример 33. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(циклопропилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид



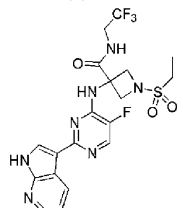
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 496,13 (M+1).

Пример 34. 3-(5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид



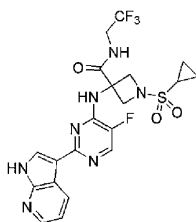
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 488,10 (M+1).

Пример 35. 3-(5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид



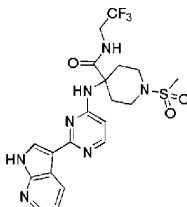
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 502,12 (M+1).

Пример 36. 3-(5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(циклопропилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоксамид



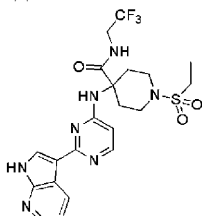
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 514,12 (M+1).

Пример 37. 4-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



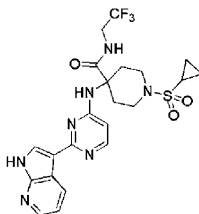
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 498,15 (M+1).

Пример 38. 4-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



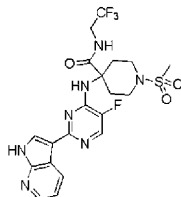
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 412,16 (M+1).

Пример 39. 4-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(циклопропилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



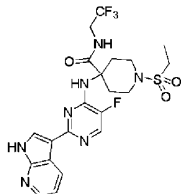
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 524,16 (M+1).

Пример 40. 4-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



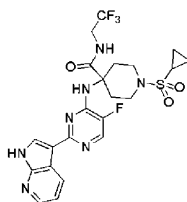
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 516,16 (M+1).

Пример 41. 4-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



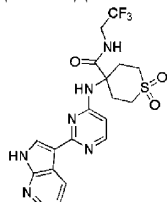
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 530,16 (M+1).

Пример 42. 4-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(циклопропилсульфонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



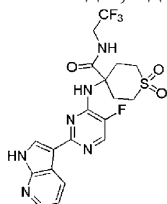
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 542,16 (M+1).

Пример 43. 4-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксид



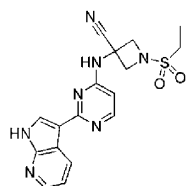
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 469,12 (M+1).

Пример 44. 4-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксид



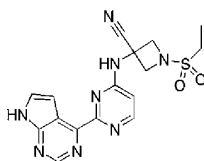
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 487,11 (M+1).

Пример 45. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил



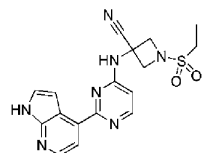
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 384,12 (M+1).

Пример 46. 3-((2-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил



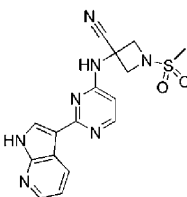
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 385,12 (M+1).

Пример 47. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(этилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил



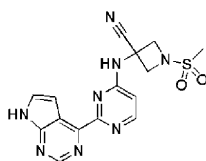
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 385,12 (M+1).

Пример 48. 3-((2-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил) азетидин-3-карбонитрил



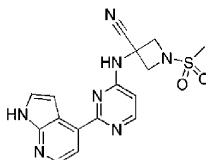
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 370,1 (M+1).

Пример 49. 3-((2-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбонитрил



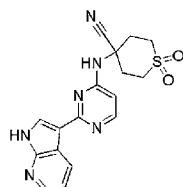
Получают по методике примера 32. МС (ИЭР): 371,1 (М+1).

Пример 50. 3-((2-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-карбонитрил



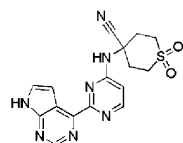
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 370,1 (М+1).

Пример 51. 4-((2-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1,1-диоксид



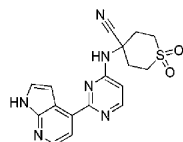
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 369,1 (М+1).

Пример 52. 4-((2-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1,1-диоксид



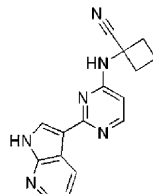
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 370,1 (М+1).

Пример 53. 4-((2-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил 1,1-диоксид



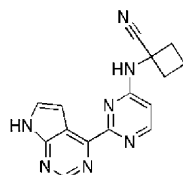
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 369,1 (М+1).

Пример 54. 1-((2-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклобутан-3-карбонитрил



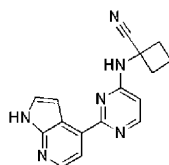
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 291,13 (М+1).

Пример 55. 1-((2-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклобутан-3-карбонитрил



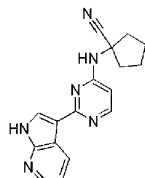
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 292,13 (М+1).

Пример 56. 1-((2-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклобутанкарбонитрил



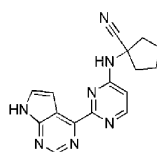
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 291,13 (M+1).

Пример 57. 1-((2-(1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил



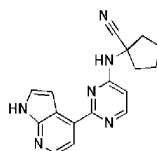
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 305,15 (M+1).

Пример 58. 1-((2-(7H-Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил



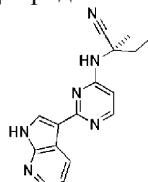
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 306,14 (M+1).

Пример 59. 1-((2-(1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил



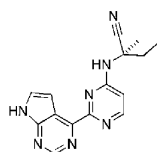
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 305,14 (M+1).

Пример 60. (R)-2-((2-(1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилбутаннитрил



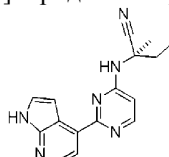
Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 293,14 (M+1).

Пример 61. (R)-2-((2-(7H-Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилбутаннитрил



Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 294,15 (M+1).

Пример 62. (R)-2-((2-(1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилбутаннитрил



Получают по методике примера 31. МС (ИЭР): 293,15 (M+1).

Пример 63. Ингибирование JAK.

Исследование действия соединений на активность очищенной рекомбинантной JAK проводят, изучая ингибирующее действие соединений на JAK на ферментном уровне. Принцип эксперимента заключается в применении люминесцентного киназного анализа для определения содержания АДФ, полученного взаимодействием JAK с субстратом Poly (4:1 Glu, Tyr) пептида: после превращения АДФ в АТФ, АТФ может действовать как субстрат для люциферазной каталитической реакции Ultra-Glo, создавая оптический сигнал. Сигнал люминесценции положительно коррелируется с количеством АДФ и киназ-

ной активностью. Поэтому ингибирующее действие соединений на рекомбинантную JAK определяют через наблюдение сигнала люминесценции, созданного реакцией JAK и субстрата, и выражают как IC_{50} .

Методика эксперимента: 10 разных концентраций соединений инкубируют с JAK1, JAK2 и JAK3, соответственно, в течение 60 мин при 37°C. Затем добавляют субстрат и АТФ, смешивают и подвергают взаимодействию при 37°C в течение 50 мин. Добавляют 25 мкл АДФ-Glo™ и смешивают в течение 2 мин. Реакцию проводят в течение 50 мин при комнатной температуре. Затем добавляют 50 мкл определяющего реагента и смешивают в течение 2 мин и инкубируют при комнатной температуре в течение 50 мин и определяют хемилюминесценцией. Результаты показаны в табл. 1.

Таблица 1. Результаты эксперимента ингибирования JAK описанными здесь соединениями

Соединение	Ингибирование JAK1 IC_{50} (нМ)	Ингибирование JAK2 IC_{50} (нМ)	Ингибирование JAK3 IC_{50} (нМ)
Соединение примера 1	a	b	c
Соединение примера 2	a	b	c
Соединение примера 3	a	b	a
Соединение примера 4	a	a	c
Соединение примера 5	a	b	a
Соединение примера 6	c	c	c
Соединение примера 7	c	c	c
Соединение примера 8	c	c	c
Соединение примера 9	c	c	c
Соединение примера 10	c	c	c
Соединение примера 11	c	c	c
Соединение примера 12	b	b	c
Соединение примера 13	c	c	c
Соединение примера 14	b	b	c
Соединение примера 15	a	b	a
Соединение примера 18	a	c	a
Соединение примера 19	b	c	c
Соединение примера 20	b	c	c
Соединение примера 21	b	c	c
Соединение примера 22	c	c	c
Соединение примера 23	b	c	c
Соединение примера 24	b	c	c
Соединение примера 25	b	c	b
Соединение примера 26	b	c	c
Соединение примера 27	b	c	c
Соединение примера 28	c	b	c
Соединение примера 29	c	b	a
Соединение примера 31	c	c	b
Соединение примера 32	c	c	b
Соединение примера 33	c	c	b
Соединение примера 34	c	c	b
Соединение примера 36	c	c	b
Соединение примера 37	c	c	b
Соединение примера 38	c	c	b
Соединение примера 39	c	c	b
Соединение примера 42	c	b	b
Соединение примера 44	c	b	b
Соединение примера 45	c	b	b
Соединение примера 46	c	c	c
Соединение примера 47	c	c	b
Соединение примера 48	c	c	c
Соединение примера 49	c	c	b
Соединение примера 50	c	c	c
Соединение примера 51	c	c	b
Соединение примера 52	c	c	c
Соединение примера 53	c	c	b
Соединение примера 54	c	c	b
Соединение примера 55	c	c	c
Соединение примера 56	c	c	c

Соединение примера 57	c	c	b
Соединение примера 58	c	c	c
Соединение примера 59	c	c	b
Соединение примера 60	c	c	b
Соединение примера 61	c	c	c
Соединение примера 62	c	c	c

Примечание: 1. (a) ≤ 20 нМ;

2. (b) >20 нМ - 50 нМ;

3. (c) >50 нМ.

В качестве примера, пример 3 сравнивают с результатами существующего ингибитора JAK в тех же экспериментальных условиях, и результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение ингибирующего действия описанного здесь соединения и существующих ингибиторов JAK на JAK

Соединение	Ингибирование JAK1 IC ₅₀ (нМ)	Ингибирование JAK2 IC ₅₀ (нМ)	Ингибирование JAK3 IC ₅₀ (нМ)
Соединение примера 3	10,5	22,0	19,0
Тофациитиниб	20–50	20–50	<20
Руксолитиниб*	3,3	2,8	390
Барицитиниб*	5,9	5,5	>400

Примечание: результаты тестирования Руксолитиниба и Барицитиниба* получают из заявки на новое лекарственное средство FDA.

Результаты показывают, что соединение из примера 3 обладает сильным ингибирующим действием на JAK1 и слабым ингибирующим действием на JAK2, что позволяет предположить более высокую селективность соединения в отношении JAK1, чем у Барицитиниба и Руксолитиниба (соединений, описанных в CN101448826A), и последние два положительных лекарственных средства не селективны в отношении JAK1 и JAK2.

Пример 64. Действие повторяемого введения описанного здесь соединения на гематологические параметры у крыс.

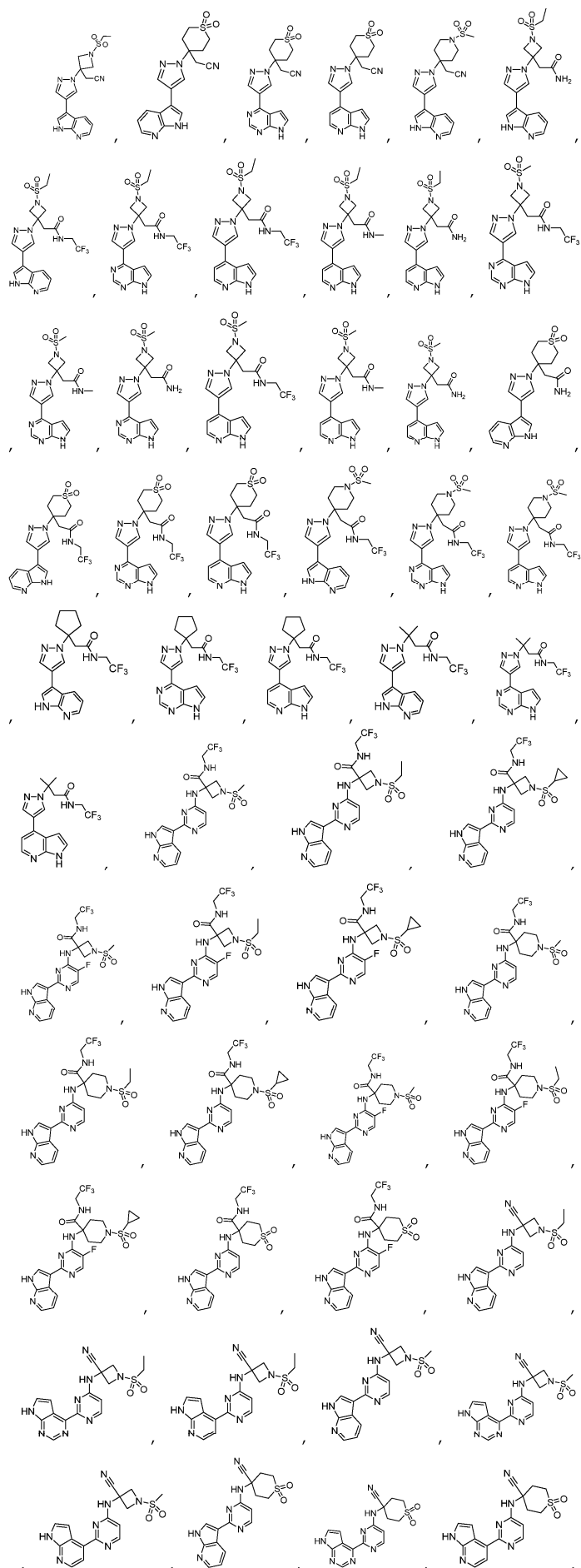
Берут 48 здоровых крыс Wistar, половину ♀ и половину ♂. Согласно массе тела их произвольно отбирают в контрольную группу (Veh). Соединение из примера 3 вводят зондом в дозах $1,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и $4,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Руксолитиниб вводят зондом в дозе $4,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. В каждую группу включены 12 крыс, половина ♀ и половина ♂. Лекарственное средство вводят зондом один раз в сутки в течение 4 недель и гематологические параметры исследуют через 1 день и через 2 дня после последнего введения.

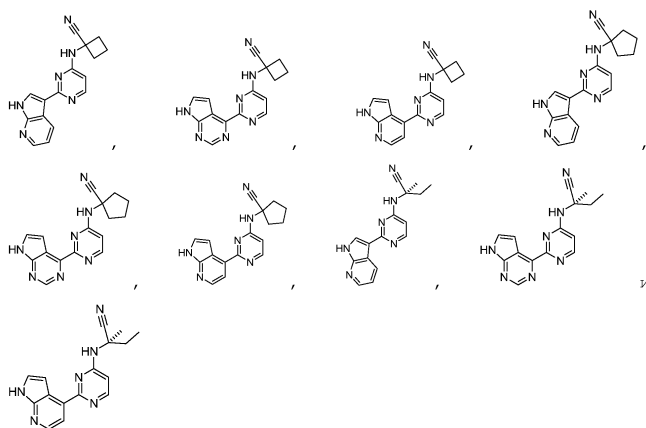
Результаты: после прекращения введения для групп с пероральным введением соединения из примера 3 в дозах $1,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и $4,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, отсутствует значительное снижение значения гематологического параметра животных БКК по сравнению с контрольной группой (Veh) ($P < 0,05$); для группы Луксолитиниба (соединения, описанного в CN101448826A) в дозе $4,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ отмечают значительное снижение значения гематологического параметра животных БКК по сравнению с контрольной группой (Veh) ($P < 0,05$), что позволяет предположить меньшие побочные эффекты у описанных здесь соединений при лечении ревматоидного артрита.

Результаты показали, что соединение из примера 3 обладает сильным ингибирующим действием на JAK1 и слабым ингибирующим действием на JAK2, что позволяет предположить более высокую селективность соединения в отношении JAK1 по сравнению с Барицитинибом и Руксолитинибом (соединением, описанным в CN 101448826 A), и последние два положительных лекарственных средства не селективны к JAK1 и JAK2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение выбранное из следующих структур:





или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где соединение выбирают из следующих структур:

- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- 2-(4-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил;
- 2-(4-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил;
- 2-(4-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетонитрил;
- 2-(4-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-метилацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-метилацетамид;
- 2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-N-метилацетамид;
- 2-(3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(7H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1-диоксотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(7H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;
- 2-(4-(4-(7H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

1-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклобутанкарбонитрил;
1-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил;
1-((2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил;
1-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклопентанкарбонитрил;
(R)-2-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино-2-метилбутаннитрил;
(R)-2-((2-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино-2-метилбутаннитрил;
(R)-2-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)амино-2-метилбутаннитрил;
или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3 и фармацевтически приемлемые носители.

5. Применение соединения по любому из пп.1-3 или фармацевтической композиции по п.4 для лечения связанных с JAK киназой (Янус-киназой) заболеваний.

6. Применение по п.5, где заболевание выбирают из аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, кожных состояний, рассеянного склероза, псориазного артрита, воспалительной болезни кишечника, миастении гравис, псориаза.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
