

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039352

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.17

(21) Номер заявки
201990386

(22) Дата подачи заявки
2017.07.25

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНОГО 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/CN2017/094254

(87) WO 2018/019223 2018.02.01

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

(72) Изобретатель:
Чжан Вэньянь (CN)

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

(56) WO-A2-2007084667
CN-A-102105471
CN-A-102482273
CN-A-102459258

(57) Раскрыты соединения в качестве селективных ингибиторов JAK и его фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также описано лекарственное средство, содержащее соединения и их 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

039352

039352

B1

Область техники

Данное изобретение относится к классу соединений в качестве селективных ингибиторов JAK и их солям, относится к лекарственным средствам, содержащим указанные соединения или их соли в качестве активных ингредиентов, и относится к применению соединений в приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с JAK целями, 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, 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 г. 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 г. 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 кроветворящих 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 NK 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.

Сущность изобретения

Первым объектом данного изобретения является получение класса селективных ингибиторов JAK.

В частности, в представленном изобретении раскрыты следующие соединения:

N- (5- (4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (5- (3-фтор-4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-
ил) метил) фенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-
ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (5- (3, 5-дифтор-4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-
ил) метил) фенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-
ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (5- (4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] изобутирамид;

N- (5- (4- ((3- (циклопропилсульфонил) азетидин-1-
ил) метил) фенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] изобутирамид;

N- (5- (4- ((3- (этилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] изобутирамид;

N- (5- (4- ((3- (э т и л с у л ь ф о н и л) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] циклопропанкарбоксамид;

5- (4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-иламин;

N- (8- (4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (8- (4- ((3- (циклопропилсульфонил) азетидин-1-
ил) метил) фенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-
ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (8- (4- ((3- (этилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (8- (4- ((3- (метилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- (8- (4- ((3- (циклопропилсульфонил) азетидин-1-
ил) метил) фенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] изобутирамид;

N- (8- (4- ((3- (этилсульфонил) азетидин-1-ил) метил) фенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-2-ил] изобутирамид;

N-(8-(3-фтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид;

N-(8-(3,5-дифтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид;

8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин;

8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин;

4-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;

4-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)морфолин;

4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;

1-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-он;

4-(4-(пиррол-1-илметил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;

4-(4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;

4-(4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;

4-(4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)морфолин;

3-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-b]пиридин;

4-(4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)пиперидин-4-он
или

3-(4-(пиррол-1-илметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Также представлена фармацевтическая композиция, содержащая указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носители.

Также представлено применение указанного выше соединения в получении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с JAK киназой.

Предпочтительно указанным применением является применение в получении лекарственного средства для лечения аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, кожных состояний, рассеянного склероза, псориазного артрита, воспалительной болезни кишечника, миастении гравис и псориаза.

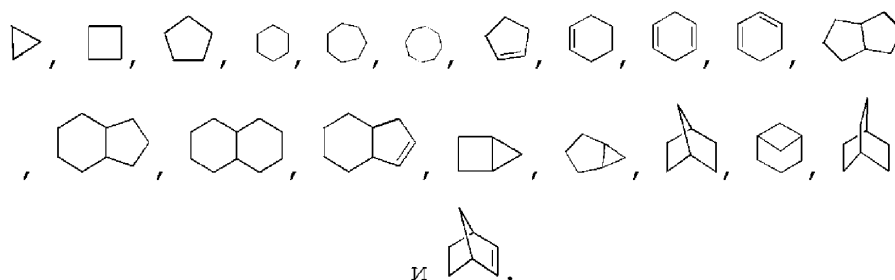
Терминология.

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 -NH₂ группе или моно- или диалкиламиногруппе.

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



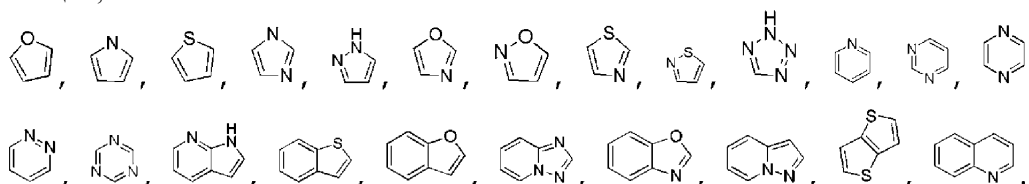
Термин "арил" относится к 5-6-членному карбоароматическому кольцу, такому как бензол; бициклическим кольцам, где по крайней мере одно из колец является карбоароматическим кольцом, таким как нафталин, антрацен и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин; и трициклическим кольцам, где по крайней мере одно из колец является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

рез 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, сульфонат (например, камфорсульфонат, п-толуолсульфонат, метансульфонат и подобные) и т.д.; соли неорганической кислоты включают гидрогалогениды, сульфаты, фосфаты, нитраты и подобные.

Например, низшая алкилсульфоновая кислота, такая как метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота или подобные, могут образовывать мезилат, трифлат; и арилсульфоновая кислота, такая как бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая 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.

Во втором аспекте представлено лекарственное средство, в котором применяется 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.

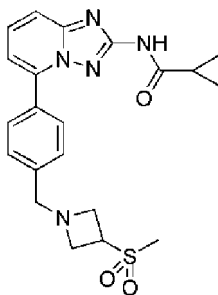
В третьем аспекте представлен ингибитор JAK и его фармацевтически приемлемая соль для применения в лекарственном средстве для лечения аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, кожных состояний, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориазного артрита, воспалительной болезни кишечника, 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 или JAK3, и обладают низким ингибирующим действием на JAK2, 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. N-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид

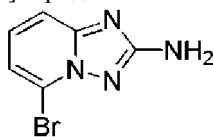


Стадия 1. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-3-этоксикарбонилтиомочевина.

10 г 2-амино-6-бромпиридина растворяют в 100 мл дихлорметана и охлаждают до 5°C на ледяной бане. Добавляют 6,8 мл изотиоцианата этоксикарбонила. Смесь постепенно нагревают до комнатной

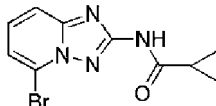
температуры 20°C и перемешивают в течение 10 ч. После фильтрации промывают петролевым эфиром и сушат с получением твердого вещества (12 г).

Стадия 2. 5-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин



10,0 г гидрохлорида гидросиламина растворяют в 100 мл этанола, добавляют 14,5 мл N,N-диизопропилэтиламина и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляют 9 г продукта со стадии 1 и смесь нагревают при кипении с обратным холодильником. Через 3 ч смесь охлаждают и твердое вещество осаждают. Твердое вещество фильтруют, промывают и сушат в воздухе с получением 6 г желаемого продукта.

Стадия 3. N-(5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



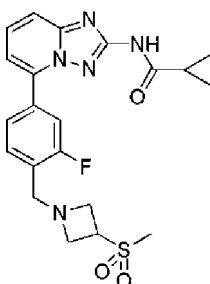
100 мл дихлорметана и 9 г диизопропилэтиламина добавляют к 5 г продукта со стадии 2. Смесь охлаждают до 0°C на ледяной бане. По каплям добавляют 6,1 г хлорида циклопропанкарбонила. Смесь становится прозрачной через 1 ч реакции. После реакции в течение 4 ч реакционную систему концентрируют досуха с получением маслянистого твердого вещества. Затем смешанный раствор 7 мл аммиачной воды и 43 мл метанола добавляют к маслянистому твердому веществу при охлаждении на ледяной солевой бане и перемешивают в течение около 3 ч. Система превращается в коричневую мутную жидкость. После фильтрации отсасыванием твердое вещество промывают водой и сушат с получением 4 г целевого соединения.

Стадия 4. N-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид.

1 г N-(5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид, 1,25 г 3-(метилсульфонил)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)азетидина, 1,0 г карбоната калия и 0,14 г Pd(dppf)Cl₂ добавляют в 30 мл диоксана/воды (5:1) и нагревают до 100°C в течение 2 ч. После фильтрации фильтрат выпаривают на ротаторном испарителе досуха для удаления диоксана и разбавляют водой. После экстрагирования этилацетатом и очистки хроматографией на колонке получают указанное в заголовке соединение (0,86 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,56-7,62 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,60-3,73 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 1,79 (с, 1H), 1,18 (м, 2H), 0,91 (м, 2H). МС (ИЭР): 426,16 (M+1).

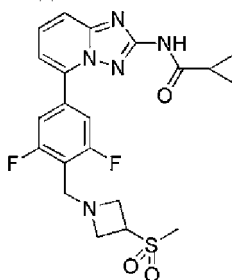
Пример 2. N-(5-(3-фтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



Получают по методике примера 1.

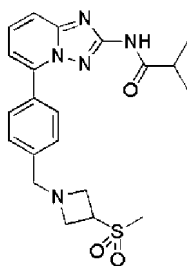
МС (ИЭР): 443,15 (M+1).

Пример 3. N-(5-(3,5-дифтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



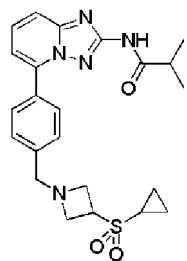
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 462,14 (M+1).

Пример 4. N-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]изобутирамид



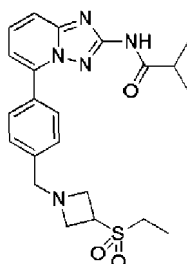
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 428,17 (M+1).

Пример 5. N-(5-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]изобутирамид



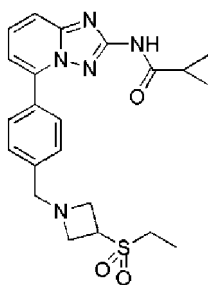
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 454,18 (M+1).

Пример 6. N-(5-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]изобутирамид



Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 442,18 (M+1).

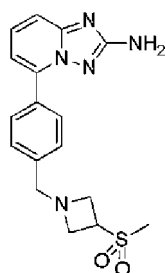
Пример 7. N-(5-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид



N-(5-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид.

Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 440,17 (M+1).

Пример 8. 5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин

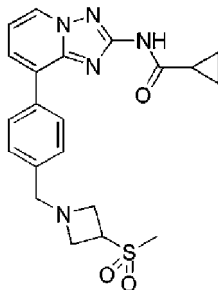


1 г 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламина, 1,5 г 3-(метилсульфонил)-1-(4,4,5,5-тетра-

метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)азетидина, 1,0 г карбоната калия и 0,2 г Pd(dppf)Cl_2 добавляют в 30 мл диоксана/воды (5:1) и нагревают до 100°C в течение 2 ч. После фильтрации фильтрат выпаривают на ротаторном испарителе досуха для удаления диоксана и разбавляют водой. После экстрагирования этилацетатом и очистки хроматографией на колонке получают указанное в заголовке соединение (0,86 г).

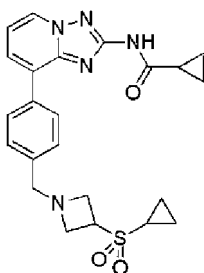
МС (ИЭР): 358,13 (M+1).

Пример 9. N-(8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид



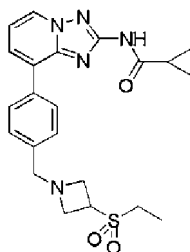
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 426,16 (M+1).

Пример 10. N-(8-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид



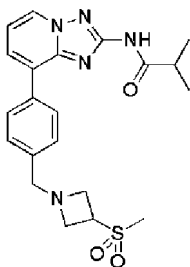
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 452,17 (M+1).

Пример 11. N-(8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид



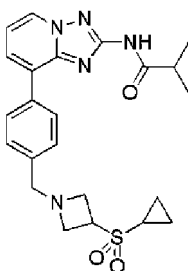
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 440,17 (M+1).

Пример 12. N-(8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид



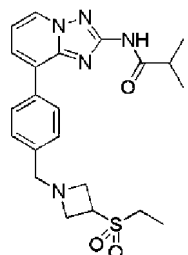
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 428,17 (M+1).

Пример 13. N-(8-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]изобутирамид



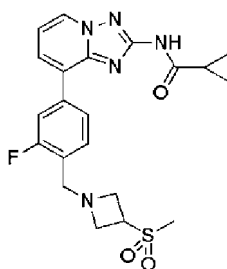
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 454,18 (М+1).

Пример 14. N-(8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)изобутирамид



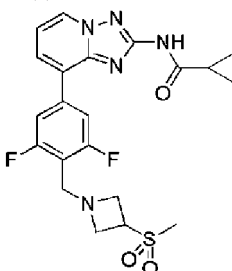
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 442,18 (М+1).

Пример 15. N-(8-(3-фтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



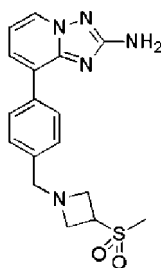
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 443,15 (М+1).

Пример 16. N-(8-(3,5-дифтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид



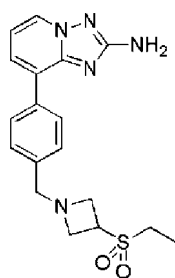
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 462,14 (М+1).

Пример 17. 8-(4-((3-(Метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин



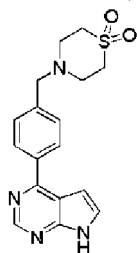
Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 358,13 (М+1).

Пример 18. 8-(4-((3-(Этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин

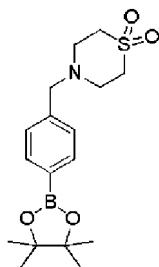


Получают по методике примера 1. МС (ИЭР): 372,14 (M+1).

Пример 19. 4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид

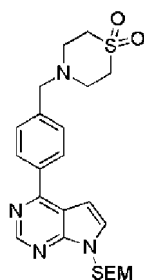


Стадия 1. 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид



5 г 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана добавляют в 100 мл трехгорлую круглодонную стеклянную бутылку и растворяют в 10 мл N,N-диметилформамида. Затем добавляют 5,8 г карбоната калия и 4 г гидрохлорида 1,1-диоксида тиоморфолина и подвергают взаимодействию под азотом в течение 2 ч при комнатной температуре. Тонкослойная хроматография показывает, что реакция завершена. Ледяную воду добавляют к реакционной смеси и экстрагируют этилацетатом (25 мл ×3). Органический слой промывают водой, сушат (сульфат натрия, фильтруют и концентрируют с получением 6 г желаемого продукта.

Стадия 2. 4-(4-(7-(2-(Триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид



2 г 4-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 2,7 г продукта со стадии 1, 1,0 г карбоната калия и 0,3 г Pd(dppf)Cl₂ добавляют в 30 мл диоксана/воды (5:1) и нагревают до 100°C в течение 2 ч. После фильтрации фильтрат выпаривают на роторном испарителе досуха для удаления диоксана и разбавляют водой. После экстрагирования этилацетатом и очистки хроматографией на колонке получают указанное в заголовке соединение (1,8 г).

Стадия 3. 4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид.

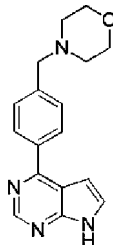
3 г продукта со стадии 2 растворяют в 15 мл дихлорметана и охлаждают до 0°C на ледяной бане. 5 мл трифторуксусной кислоты добавляют к реакционной смеси. После добавления ледяную баню удаляют и реакцию возобновляют при комнатной температуре. Через 5 ч тонкослойная хроматография показывает окончание реакции. Растворитель удаляют концентрацией при пониженном давлении и добавляют дихлорметан. Остаток трифторуксусной кислоты удаляют на роторном испарителе с получением желтого масла. Желтое масло растворяют в 15 мл метанола и охлаждают до 0°C на ледяной солевой бане. К реакционной смеси по каплям добавляют 3 мл безводного этилендиамина. После завершения добавления ледяную баню удаляют и смесь подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение

ночи. На следующий день реакция завершается. Твердое вещество осаждают, фильтруют и очищают хроматографией на силикагеле с получением 1,6 г целевого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,17 (д, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,55 (д, 2H), 6,90 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,15 (м, 4H), 2,93 (м, 4H).

МС (ИЭР): 343,12 (M+1).

Пример 20. 4-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)морфолин

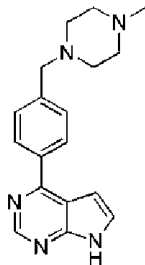


Получают по методике примера 19.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,15 (д, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,53 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 3,62-3,58 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,41 (с, 4H).

МС (ИЭР): 343,12 (M+1).

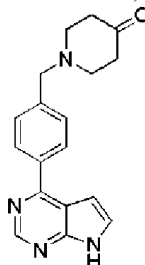
Пример 21. 4-(4-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



Получают по методике примера 19.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,31 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,11 (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,53 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 3,62 (с, 4H), 2,55 (м, 8H), 2,33 (с, 3H).

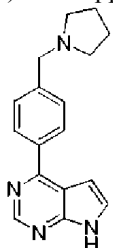
Пример 22. 1-(4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-он



Получают по методике примера 19.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,32 (с, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,58 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,74 (т, 4H), 2,40 (т, 4H).

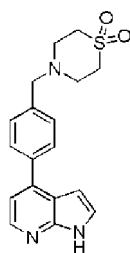
Пример 23. 4-(4-(Пиррол-1-илметил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



Получают по методике примера 19.

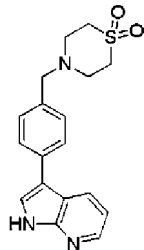
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,27 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,53 (д, 2H), 6,90 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,50-2,47 (м, 4H), 1,72 (с, 4H).

Пример 24. 4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид



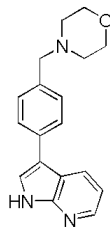
Получают по методике примера 19. МС (ИЭР): 342,12 (M+1).

Пример 25. 4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид



Получают по методике примера 19. МС (ИЭР): 342,12 (M+1).

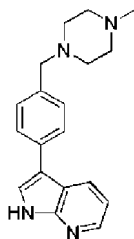
Пример 26. 4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)морфолин



Получают по методике примера 19.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 4H), 2,50-2,47 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,38 (с, 4H).

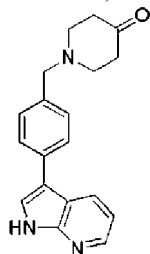
Пример 27. 3-(4-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7H-пирроло[2,3-b]пиридин



Получают по методике примера 19.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,36 (шс, 8H), 2,15 (с, 3H).

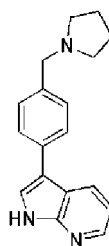
Пример 28. 4-(4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил)пиперидин-4-он



Получают по методике примера 19.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,53 (д, 2H), 7,26 (дд, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,81 (т, 4H), 2,47 (т, 4H).

Пример 29. 3-(4-(Пиррол-1-илметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Получают по методике примера 19.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (с, 1Н), 8,27 (м, 2Н), 7,84 (с, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,15 (дд, 1Н), 3,57 (с, 2Н), 2,42 (дд, 4Н), 1,69 (м, 4Н).

Пример 30. 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 ДЦФ и киназной 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 хемилюминетром. Результаты показаны в табл. 1.

Таблица 1

Результаты эксперимента ингибирования JAK

Соединение	Ингибирование JAK1 IC_{50} (нМ)	Ингибирование JAK2 IC_{50} (нМ)	Ингибирование JAK3 IC_{50} (нМ)
Соединение примера 1	b	c	c
Соединение примера 2	b	c	c
Соединение примера 3	b	c	c
Соединение примера 5	b	c	b
Соединение примера 6	c	c	c
Соединение примера 7	b	c	b
Соединение примера 8	b	c	b
Соединение примера 9	b	c	c
Соединение примера 10	c	c	c
Соединение примера 11	b	c	c
Соединение примера 12	b	c	c
Соединение примера 13	b	c	c
Соединение примера 14	b	c	c
Соединение примера 15	b	c	c
Соединение примера 16	c	c	c
Соединение примера 17	b	c	b
Соединение примера 18	c	c	c
Соединение примера 19	a	c	c

Примечание:

1. (a) ≤ 20 нМ;
2. (b) $> 20-50$ нМ;
3. (c) > 50 нМ.

В качестве примера пример 1 сравнивают с результатами существующего ингибитора JAK в тех же экспериментальных условиях, 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 1	48,0	498	2433
Филготиниб	46	55	644

Результаты показывают, что ингибирующее действие соединения из примера 1 на JAK1 в 10 раз больше, чем на JAK2, и ингибирующее действие филготиниба (соединения, описанного в CN 104262337) на JAK1 и JAK2 сравнимо в этом эксперименте, что позволяет предположить лучшую селективность описанных здесь соединений к JAK1 и, следовательно, более низкую токсичность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее следующую структуру:

N-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(5-(3-фтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(5-(3,5-дифтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)изобутирамид;

N-(5-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)изобутирамид;

N-(5-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)изобутирамид;

N-(5-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

5-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин;

N-(8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(8-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(8-(4-((3-(циклопропилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)изобутирамид;

N-(8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)изобутирамид;

N-(8-(3-фтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

N-(8-(3,5-дифтор-4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида;

8-(4-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин;

8-(4-((3-(этилсульфонил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин;

4-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;

4-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)морфолин;

4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;

1-(4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-он;

4-(4-(пиррол-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;

- 4-(4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;
4-(4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензил)тиоморфолин 1,1-диоксид;
4-(4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензил)морфолин;
3-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
4-(4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензил)пиперидин-4-он или
3-(4-(пиррол-1-илметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 и фармацевтически приемлемые носители.
3. Применение соединения по п.1 для лечения связанных с JAK киназой (Янус-киназой) заболеваний.
4. Применение по п.3, где указанное 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
