

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290433 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.22

(22) Дата подачи заявки
2020.08.07

(51) Int. Cl. A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 247/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

(31) 62/884,593

(32) 2019.08.08

(33) US

(86) PCT/US2020/045431

(87) WO 2021/026465 2021.02.11

(71) Заявитель:
ВИМАЛАН БАЙОСАЙЕНСЕС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Мохан Раджу, Насс Джон, Харрис
Джэйсон, Юань Шэньдун (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении описаны ингибиторы янус-киназ (JAK) и способы применения ингибиторов JAK в лечении заболеваний, расстройств или состояний. Кроме того, в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

A1

202290433

202290433

A1

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Описание

Ссылка на родственную заявку

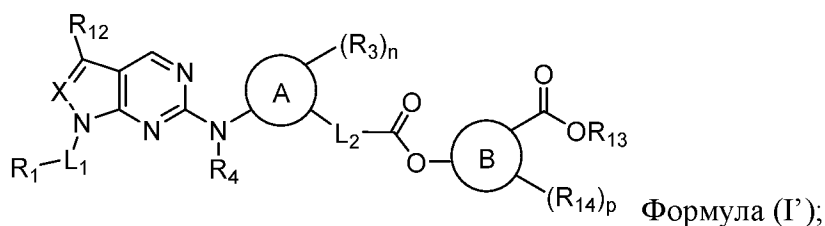
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/884,593, поданной 08 августа 2019 года, которая во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Янус-киназы (JAK) представляют собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, которые трансдуцируют цитокин-опосредованные сигналы через сигнальный путь JAK-STAT (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции). Четырьмя представителями семейства JAK являются янус-киназа 1 (JAK1), янус-киназа 2 (JAK2), янус-киназа 3 (JAK3) и тирозинкиназа 2 (ТЮК2), которые оказались основными компонентами цитокин-опосредованных эффектов. Жизненно важная функция JAK в передаче цитокиновых сигналов подразумевает, что ингибиторы JAK должны представлять собой потенциальные терапевтические средства для лечения разнообразных заболеваний, включая аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Сущность настоящего изобретения

[0003] Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (I'):



в которой:



представляет собой фенильное или C₂-C₉-гетероарильное кольцо;



представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

L₂ представляет собой связь или C₁-C₆-алкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 ;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -гетероалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_2 - C_9 -гетероциклоалкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил;

R_{13} выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$ и оксо;

n составляет 0, 1, 2 или 3; и

r составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

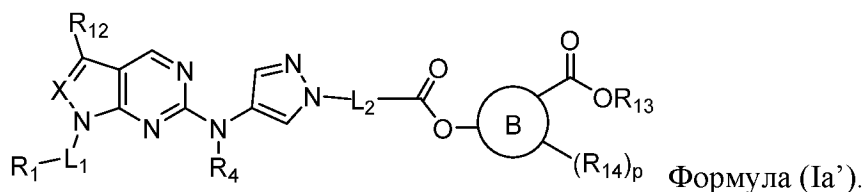
[0004] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем  выбрано из оксазолила, тиазолила, пирозолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазинила, пиридазинила и триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором $\textcircled{\text{A}}$ выбрано из пиразолила, пирролила и имидазолила.

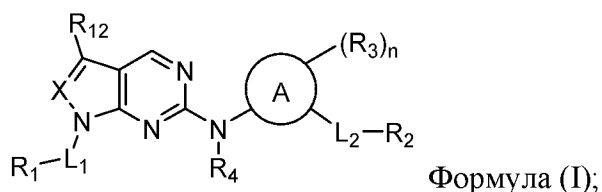
[0005] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющий структуру формулы (Ia'):



[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I') или (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или

сольват, в котором $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой пирролидиновое кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I') или (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и оксо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I') или (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I') или (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I') или (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 0.

[0007] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (I):



в которой:

$\textcircled{\text{A}}$ представляет собой фенильное или C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N;

L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

L_2 представляет собой связь или C_1 - C_6 -алкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил, причем C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R₅;

R₂ представляет собой -C(=O)OR₆;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C₁-C₆-алкила и -C(=O)OR₁₃;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₂-C₉-гетероциклоалкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆-алкил;

каждый R₁₃ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила; и

n составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

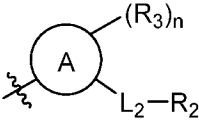
котором  представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически

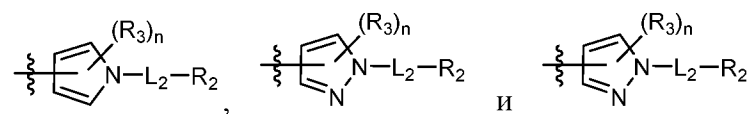
приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C₂-C₉-гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  выбрано из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила,

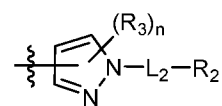
пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  выбрано из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  выбран из



Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором представляет собой



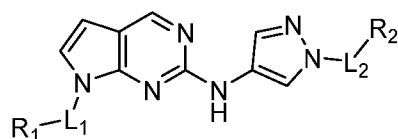
[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_3 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 , и C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиadiaзолила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или

соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 0. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_7 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_3

представляет собой C₁-C₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой C(R₁₁). Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой C(H). Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia') или (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой N.

[0011] Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (Ia):



Формула (Ia);

в которой:

L₁ представляет собой связь или C₁-C₆-алкил;

L₂ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой C₁-C₉-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил, причем C₁-C₉-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R₅;

R₂ представляет собой -C(=O)OR₆;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C₁-C₆-алкила и -C(=O)OR₁₃;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₂-C₉-гетероциклоалкила; и

каждый R₁₃ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 , и C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_1 - C_9 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуриила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I) или (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I) или (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой водород.

[0015] Согласно следующему аспекту, описанному в настоящем документе, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующую фармацевтически приемлемую соль или сольват, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0016] Согласно следующему аспекту, описанному в настоящем документе, предлагается способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, кишечного заболевания, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.

Включение посредством ссылки

[0017] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в такой степени, как если бы все индивидуальные публикации, патенты или патентные заявки были конкретно и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

[0018] В контексте настоящего раскрытия будет использован ряд терминов.

[0019] Если не определено иное условие, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие значения, которые обычно понимает специалист в области техники, к которой принадлежит заявленный объект настоящего изобретения. В том случае, если существует множество определений для терминов в настоящем документе, преобладающую силу имеют определения, приведенные в настоящем разделе. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные нуклеотидные и аминокислотные последовательности (например, последовательности, доступные в базе генетических данных GenBank или других базах данных), которые

упомянуты в настоящем документе, включены в него посредством ссылки. Когда присутствует ссылка на унифицированный определитель местонахождения ресурса (URL) или другой такой определитель или адрес, следует понимать, что такие определители могут изменяться, и конкретная информация в сети Интернет может приходить и уходить, но эквивалентная информация может быть найдена посредством поиска в сети Интернет. Соответствующая ссылка свидетельствует о доступности и публичном распространении такой информации.

[0020] Следует понимать, что приведенное выше общее описание и приведенное ниже подробное описание представляют собой лишь примерные и разъяснительные описания и не являются ограничительными в отношении какого-либо заявленного объекта настоящего изобретения. В настоящей заявке используемые грамматические формы единственного числа означают и множественное число, если определено не указано иное условие. Необходимо отметить, что при использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения грамматические формы единственного числа могут означать и множественное число, если иное условие не продиктовано в соответствии с контекстом. В настоящей заявке использование союза «или» означает «и/или» если не указано иное условие. Кроме того, не представляет собой ограничение использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включенный».

[0021] Заголовки разделов, которые использованы в настоящем документе, приведены исключительно для организационных целей, и их не следует истолковывать в качестве ограничения описанного объекта настоящего изобретения.

[0022] Определения стандартных химических терминов может найти в справочной литературе, в том числе, но без ограничения в работе Carey и Sundberg «Современная органическая химия», четвертое издание, том А (2000 г.) и том В (2001 г.), издательство Plenum Press, Нью-Йорк. Если не указано иное условие, предусмотрены традиционные методы масс-спектрометрии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белков, биохимии, технологий рекомбинантных ДНК и фармакологии.

[0023] Если не приведены конкретные определения, номенклатура соединений, используемых в связи с лабораторными процедурами и технологиями, аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, которые описаны в настоящем документе, представляет собой номенклатуру, которая признана в данной области техники. Стандартные технологии могут находить применение для химических синтезов, химических анализов, фармацевтических препаратов, композиций, способов их введения и лечения пациентов. Стандартные

технологии могут находить применение для синтеза рекомбинантных ДНК и олигонуклеотидов, а также для культивации и трансформации тканей (например, для электропорации и липофекции). Технологии осуществления реакций и способы очистки могут быть осуществлены, например, с применением соответствующих наборов согласно техническим условиям производителей или согласно общей технической практике или описанию в настоящем документе. Как правило, указанные выше технологии и процедуры могут быть осуществлены традиционными способом и согласно описанию в разнообразных общих и более конкретных публикациях, которые цитируются и обсуждаются во всем тексте настоящего описания.

[0024] Следует понимать, что способы и композиции, которые описаны в настоящем документе, не ограничиваются конкретными технологиями, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, которые описаны в настоящем документе с учетом их возможных изменений. Кроме того, следует понимать, что терминология, которая используется в настоящем документе, предназначена исключительно для цели описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема способов, соединений и композиций, которые описаны в настоящем документе.

[0025] При использовании в настоящем документе C_1 - C_x означает, в том числе, C_1 - C_2 , C_1 - C_3 ... C_1 - C_x . C_1 - C_x означает число атомов углерода, составляющих фрагмент, который должен быть обозначен (за исключением необязательных заместителей).

[0026] Термин «алкильная группа» означает радикал с линейной или разветвленной углеводородной цепью, которую составляют исключительно атомы углерода и водорода, и в которой отсутствуют ненасыщенные связи. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе численный диапазон, такой как диапазон «от 1 до 6» означает каждое целое число в данном диапазоне; например, термин «1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из одного атома углерода, двух атомов углерода, трех атомов углерода и т. д., вплоть до шести атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также распространяется на упоминание термина «алкил», для которого не обозначен численный диапазон). Алкильная группа в соединениях, которые описаны в настоящем документе, может быть обозначена как « C_1 - C_6 -алкил» или иметь аналогичное обозначение. Исключительно в качестве примера, термин « C_1 - C_6 -алкил» означает, что алкильная цепь содержит от одного до шести атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из группы, которую составляют метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил,

неопентил и гексил. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры, алкильная группа может представлять собой монарадикал или дирадикал (т. е. алкиленовую группу).

[0027] Термин «алкокси» означает -О-алкильную группу, причем термин «алкил» имеет значение, которое определено в настоящем документе.

[0028] Термин «алкенильная группа» означает радикал с линейной или разветвленной углеводородной цепью, которую составляют исключительно атомы углерода и водорода, и в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь между атомами углерода. Неограничительные примеры алкенильных групп представляют собой $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры, алкенильная группа может представлять собой монарадикал или дирадикал (т. е. алкениленовую группу).

[0029] Термин «алкинил» означает радикал с линейной или разветвленной углеводородной цепью, которую составляют исключительно атомы углерода и водорода, и в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь между атомами углерода. Неограничительные примеры алкинильных групп представляют собой $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры, алкинильная группа может представлять собой монарадикал или дирадикал (т. е. алкиниленовую группу).

[0030] Термин «аминогруппа» означает группу $-\text{NH}_2$.

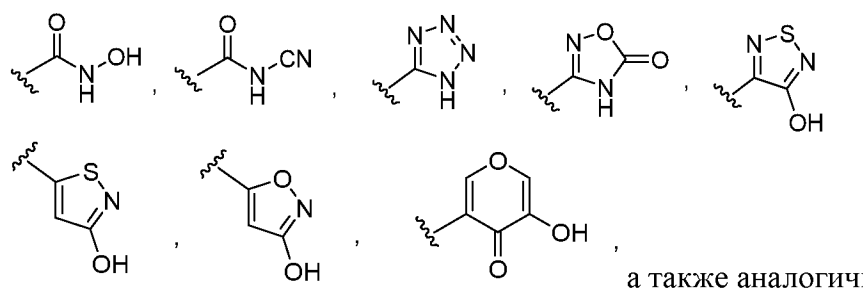
[0031] Термин «алкиламин» или «алкиламино» означает группу $-\text{N}(\text{алкил})_x\text{H}_y$, где алкил имеет значение, которое определено в настоящем документе, а числа x и y выбраны из группы $x = 1, y = 1$ и $x = 2, y = 0$. Когда $x = 2$, алкильные группы, рассматриваемые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут необязательно образовывать циклическую кольцевую систему. Термин «диалкиламино» означает группу $-\text{N}(\text{алкил})_2$, где алкил имеет значение, которое определено в настоящем документе.

[0032] Термин «ароматический» означает плоское кольцо, имеющее делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2$ π -электронов, где n составляет целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов. Ароматические группы необязательно могут быть замещенными. Термин «ароматическая группа» распространяется как на

арильные группы (например, фенил, нафталинил) и гетероарильные группы (например, пиридинил, хинолинил).

[0033] При использовании в настоящем документе термин «арил» означает ароматическое кольцо, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Арильные кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более чем девяти атомов углерода. Арильные группы необязательно могут быть замещенными. Примерные арильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими, фенил, и нафталинил. В зависимости от структуры, арильная группа может представлять собой монадиал или дирадиал (т. е. ариленовую группу).

[0034] Термин «карбокси» означает $-\text{CO}_2\text{H}$. Согласно некоторым вариантам осуществления вместо карбоксильного фрагмента может присутствовать «карбоксильная биоизостерная группа», которая означает функциональную группу или фрагмент, который проявляет аналогичные физические и/или химические свойства по сравнению с карбоксильным фрагментом. Карбоксильная биоизостерная группа имеет аналогичные биологические свойства по сравнению с карбоксильной группой. Соединение, содержащее карбоксильный фрагмент, может обменивать этот карбоксильный фрагмент на карбоксильную биоизостерную группу и иметь аналогичные физические и/или биологические свойства по сравнению с соединением, содержащим карбоксильный фрагмент. Например, согласно одному варианту осуществления карбоксильная биоизостерная группа может ионизироваться при физиологическом значении pH приблизительно в такой же степени, как карбоксильная группа. Примерные биоизостерные карбоксильные группы представляют собой, но не ограничиваются ими,



[0035] Термин «циклоалкил» означает моноциклический или полициклический неароматический радикал, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т. е. скелетных атомов) представляет собой атом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть сконденсированы с ароматическим кольцом (в таком случае циклоалкил образует связь через неароматический кольцевой атом углерода). Согласно некоторым вариантам

осуществления циклоалкильные группы представляют собой группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов.

[0036] Термины «гетероарильный» или, в качестве альтернативы, «гетероароматический» означает арильную группу, которая содержит один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Азотсодержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент означает ароматическую группу, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота

[0037] Термин «гетероциклоалкильная группа» или «гетероалициклическая группа» означает циклоалкильная группа, в котором по меньшей мере один скелетный кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть сконденсированы с арилом или гетероарилом. Термин «гетероалициклический» также распространяется на все циклические формы углеводов, в том числе, но без ограничения, на моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное условие, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при указании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле число атомов углерода в гетероциклоалкиле не является таким же, как полное число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца).

[0038] Термин «галоген» или, в качестве альтернативы, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

[0039] Термин «галогеналкил» означает алкильную группу, которая является замещенной и содержит один или более атомов галогенов. Галогены могут быть одинаковыми, или они могут быть различными. Неограничительные примерные галогеналкилы представляют собой $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ и т. п.

[0040] Термины «фторалкил» и «фторалкокси» означают алкильные и алкоксильные группы, соответственно, которые являются замещенными и содержат один или более атомов фтора. Неограничительные примерные фторалкильные группы представляют собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ и т. п. Неограничительные примерные фторалкоксильные группы представляют собой $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ и т. п.

[0041] Термин «гетероалкил» означает алкильный радикал, в котором один или более скелетных цепных атомов выбраны из атомов, которые представляют собой не атомы углерода, но, например, атомы кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинации. Гетероатом(-ы) может(-гут) занимать любое внутреннее положение в

гетероалкильной группы. Примеры представляют собой, но не ограничиваются этим, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Кроме того, вплоть до двух гетероатомов могут занимать последовательные положения, таким образом, как, в качестве примера, в $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Без учета числа гетероатомов «гетероалкил» может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

[0042] Термин «оксо» означает радикал $=\text{O}$.

[0043] Термин «связь» или «простая связь» означает химическую связь между двумя атомами, или двумя фрагментами, когда атомы, которые соединены посредством связи, рассматриваются в качестве части более крупной субструктуры.

[0044] Термин «фрагмент» означает конкретный сегмент или функциональную группу молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой химические соединения, внедренные в молекулу или присоединенные к ней.

[0045] При упоминании в настоящем документе заместитель «R», который встречается индивидуально и без указания числа, означает заместитель, в качестве которого выбраны, помимо прочих, алкил, галогеналкил, гетероалкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил (связанный через кольцевой атом углерода) и гетероциклоалкил.

[0046] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что последующее описанное событие или обстоятельство может или не может происходить, и что описание распространяется на случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит.

[0047] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что указанная группа может быть замещенной и содержать одну или более дополнительных групп, в качестве которых индивидуально и независимо могут быть выбраны алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, $-\text{OH}$, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксид, арилсульфоксид, алкилсульфон, арилсульфон, $-\text{CN}$, алкин, C_1 - C_6 -алкилалкин, галоген, ацил, ацилокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -алкил, нитро, галогеналкил, фторалкил и amino, в том числе однозамещенные и двухзамещенные аминогруппы (например, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$), а также соответствующие защищенные производные. В качестве примера, необязательные заместители могут представлять собой L^sR^s , причем в качестве каждого L^s независимо выбраны связь, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})-$ или $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{-алкенил})-$; и в качестве каждого R^s независимо выбраны H , $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})$, $(\text{C}_3-\text{C}_8-$

циклоалкил), арил, гетероарил, гетероциклоалкил или C₁-C₆-гетероалкил. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные перечисленных выше заместителей, можно найти в таких источниках, как указанные далее работы Greene и Wuts.

[0048] При использовании в настоящем документе термин «около» или «приблизительно» означает нахождение в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10%, и предпочтительнее в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

[0049] Термин «терапевтически эффективное количество» при использовании в настоящем документе означает количество ингибитора JAK, которое при введении нуждающемуся в этом млекопитающему оказывается настолько эффективным, чтобы по меньшей мере частично улучшать состояния, связанные со старением кожи, или по меньшей мере частично предотвращать такие состояния.

[0050] При использовании в настоящем документе термин «экспрессия» означает процесс, посредством которого происходит транскрипция полинуклеотидов в мРНК и трансляция в пептиды, полипептиды или белки.

[0051] Термин «модулировать» охватывает как уменьшение, так и увеличение активности или экспрессии в зависимости от молекулы-мишени.

[0052] Термин «активатор» используется в настоящем описании для обозначения любой молекулярной частицы, которая приводит к активации указанного рецептора, независимо от того, что сама эта частица образует связь с рецептором, или метаболит этой частицы образует связь с рецептором в случае местного введения частицы. Таким образом, активатор может представлять собой лиганд рецептора, или он может представлять собой активатор, который в результате метаболизма превращается в лиганд рецептора, т. е. представлять собой метаболит, который образуется в ткани и фактически является лигандом.

[0053] Термином «пациент» или «млекопитающее» обозначены человек, примат, который не является человеком, собака, кошка, корова, овца, свинья, мышь или другое ветеринарное или лабораторное млекопитающее. Специалисты в данной области техники понимают, что для терапии, которая снижает степень патологии в случае млекопитающего одного вида, может быть спрогнозирован терапевтический эффект в случае млекопитающего другого вида.

[0054] Термин «слабодействующее лекарственное средство» при использовании в настоящем документе означает лекарственное вещество и/или химическое соединение, которое проявляет биологическую активность в желательной целевой ткани, и которое подвергается метаболизму после того, как оно проявляет свой эффект в целевой ткани, и

превращается в соединение, которое оказывается неактивным в отношении биологической мишени. Согласно некоторым вариантам осуществления слабодействующее лекарственное средство не проявляет целевой биологической активности в общей системе кровообращения.

[0055] Термин «фармацевтически приемлемая соль» охватывает соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в отношении любого из соединений, которые описаны в настоящем документе, предназначен для распространения на любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, которые описаны в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0056] Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными в биологическом или ином отношении, и которые образуются с участием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т. п. Кроме того, предусмотрены соли, которые образуются с участием органических кислот, таких как алифатические монокарбоновые и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксипантеновые кислоты, алкилдикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и к ним относятся, например, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т. п. Таким образом, примерные соли представляют собой сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Кроме того,

предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, статью Berge S.M. и соавторов «Фармацевтические соли», *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты, которые образуют основные соединения, получают посредством введения свободных основных форм в контакт с достаточным количеством желательной кислоты для получения соли.

[0057] Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными в биологическом или ином отношении. Указанные соли получают в результате присоединения неорганический основание или органический основание к свободной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют металлы или амины, такие как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, которые получают из неорганических оснований, представляют собой, но не ограничиваются этим, соли натрия, калий, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, которые получают из органических оснований, представляют собой, но не ограничиваются этим, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающиеся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-добензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. См. упомянутую выше работу Berge и соавторов.

[0058] При использовании в настоящем документе, «лечение» или «терапия» или «паллиативная помощь» или «улучшение состояния» используются взаимозаменяемым образом. Указанные термины означают подход к получению благоприятных или желательных результатов, в том числе, но не ограничиваясь этим, терапевтический положительный эффект и/или профилактический положительный эффект. Термин «терапевтический положительный эффект» означает устранение или ослабление соответствующего расстройства, которое подлежит лечению. Кроме того, терапевтический положительный эффект достигается посредством устранения или ослабления одного или более физиологических симптомов, связанных с соответствующим расстройством, таким образом, что наблюдается улучшение состояния пациента, несмотря

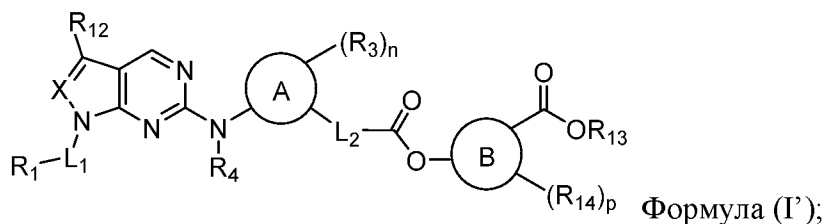
на то, что пациент по-прежнему страдает от соответствующего расстройства. Для достижения профилактического положительного эффекта композиции вводят пациенту, который подвержен риску развития конкретного заболевания, или в случае возникновения у пациента одного или более физиологических симптомов заболевания, даже если еще не был поставлен диагноз указанного заболевания.

Ингибиторы JAK

[0059] Цитокины не только выполняют жизненно важную функцию иммунной защиты и иммунорегуляции организма, но играют главную роль в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний. В зависимости от структуры можно определить несколько основных семейств цитокинов. Два главных класса представляют собой так называемые цитокиновые рецепторы типа I и типа II. Рецепторы типа I связывают несколько интерлейкинов (IL), колониестимулирующих факторов и гормонов, таких как эритропоэтин, пролактин и гормон роста. Рецепторы типа II связывают интерфероны и связанные с IL-10 цитокины. В отличие от других рецепторов, у которых внутриклеточные домены кодируют киназу или другие ферментативноактивные домены, в указанных рецепторах отсутствуют такие элементы. Вместо этого цитоплазматическим доменом цитокиновых рецепторов типов I и II связываются представители конкретного семейства киназ, известных как янус-киназы (JAK), к которым относятся JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Цитокиновые рецепторы образуют пары с различными JAK, которые активируются после связывания цитокинов. Поскольку JAK представляют собой фототрансферазы, они катализируют перенос фосфата от аденозинтрифосфата (АТФ) к разнообразным субстратам, таким как цитокиновые рецепторы. Такая модификация позволяет использовать разнообразные сигнальные молекулы, в том числе представителей семейства трансдукторов и активаторов транскрипции сигналов (STAT) связывающих ДНК белков. STAT представляют собой другой важный субстрат JAK. Фосфорилирование STAT способствует их накоплению в ядре и регулированию экспрессии генов. Кроме того, исследования на мышах с заблокированным геном подтверждают жизненно важную и специфическую роль передачи сигналов JAK цитокинами типа I/II, но не других путей. Жизненно важная функция JAK в передаче сигналов цитокинов позволяет предположить терапевтический потенциал ингибиторов JAK.

[0060] Соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), которые описаны в настоящем документе, представляют собой ингибиторы JAK. Соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), которые описаны в настоящем документе, а также композиции, содержащие указанные соединения, являются подходящими для применения в целях лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват:



в которой:



представляет собой фенильное или C₂-C₉-гетероарильное кольцо;



представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

L₂ представляет собой связь или C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил, причем C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R₅;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₂-C₉-гетероциклоалкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆-алкил;

R₁₃ выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$ и оксо;

n составляет 0, 1, 2 или 3; и

p составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой N .

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой фенил.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо, выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из

пиперидинила, пиперазинила, морфолина, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, оксетанила, азетидинила и азиридинила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, и пирролидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой пирролидинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой пиперидинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой пиперазинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или

сольват, в котором  представляет собой морфолинильное кольцо.

[0066] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R₁₄ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила и оксо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R₁₄ независимо выбран из C₁-C₆-алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором r составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором r составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором r составляет 0.

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_2 - C_9 -гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_2 - C_9 -гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0069] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-C(H)(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой водород.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 0.

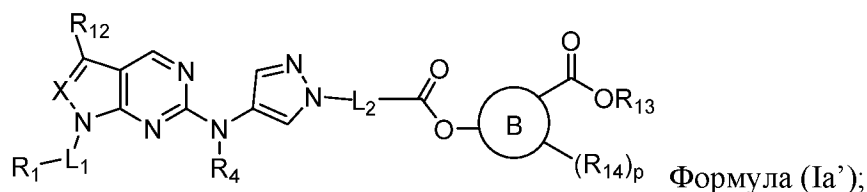
[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 3. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₄ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₄ представляет собой C₁-C₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₄ представляет собой -CH₃. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₄ представляет собой C₁-C₆-гетероалкил.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁₂ представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁₂ представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или

соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющий структуру формулы (Ia'):



в которой:



представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N;

L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

L_2 представляет собой связь или C_1 - C_6 -алкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 ;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -гетероалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_2 - C_9 -гетероциклоалкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил;

R_{13} выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$ и оксо; и

р составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой C(R₁₁). Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой C(H). Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой N.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил и азиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, и пирролидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой пирролидинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой пиперидинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой пиперазинильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или

сольват, в котором  представляет собой морфолинильное кольцо.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и оксо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 0.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения

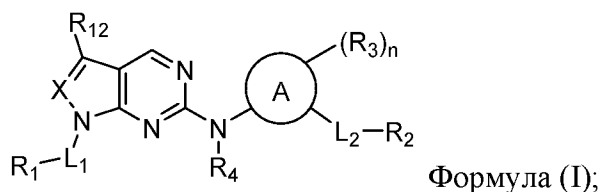
предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅, в котором каждый R₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -OR₇ и -N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅, в котором каждый R₅ независимо выбран из галогена и C₁-C₆-алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой незамещенный C₃-C₆-циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₂-C₉-гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₂-C₉-гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅, в котором каждый R₅ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, -OR₇ и -N(R₇)₂. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₂-C₉-гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅, в котором каждый R₅ независимо выбран из галогена и C₁-C₆-алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой незамещенный C₂-C₉-гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором C₂-C₉-гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой связь. Согласно

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia'), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват:



в которой:



представляет собой фенильное или C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо;

X представляет собой $C(R_{11})$ или N;

L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

L_2 представляет собой связь или C_1 - C_6 -алкил;

R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_3 - C_9 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 ;

R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$;

каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -гетероалкил;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -гетероалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_2 - C_9 -гетероциклоалкила;

R_{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 ;

R_{12} представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил;

каждый R_{13} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила; и

n составляет 0, 1, 2 или 3.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(R_{11})$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(H)$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой N .

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой фенил.

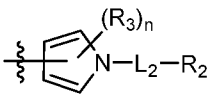
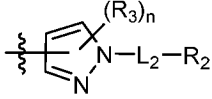
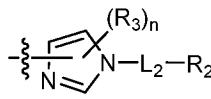
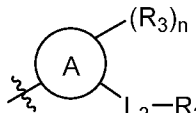
[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

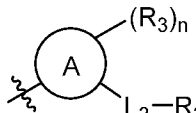
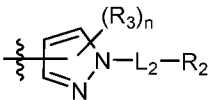
котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая

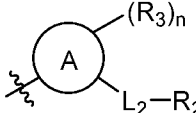
фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо, выбранное из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и

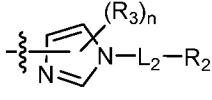
триазирила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в

котором  представляет собой C₂-C₉-гетероарильное кольцо, выбранное из пиразолила, пирролила и имидазолила. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой C₂-C₉-гетероарильное

кольцо, выбранное из ,  и . Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором

 представляет собой . Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой

соединением .

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой -CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой -CH₂CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой C₁-C₆-гетероалкил.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_2 - C_9 -гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_2 - C_9 -гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_2 - C_9 -гетероарил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 , в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам

осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R1 представляет собой незамещенный C₂-C₉-гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором C₂-C₉-гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L2 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой C₁-C₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой -CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой -CH₂CH₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой -CH₂CH₂CH₂-.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₂ представляет собой -C(=O)OR₆, и R₆ представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C₁-C₆-алкила и -C(=O)OR₁₃, причем одна группа представляет собой C₁-C₆-алкил, и одна группа представляет собой -C(=O)OR₁₃. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₆ выбран из пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, и пирролидинил, в котором пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, и пирролидинил замещены двумя группами, выбранными из C₁-C₆-алкила и -C(=O)OR₁₃, причем одна группа представляет собой C₁-C₆-алкил, и одна группа представляет собой -C(=O)OR₁₃. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая

фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой замещенный пиперидинил, содержащий две группы, выбранные из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой морфолинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пиперазинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-C(H)(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение

формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой водород.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 0.

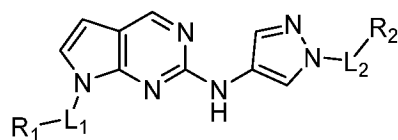
[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 3. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1 или 2, и каждый R_3 независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1, и R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет

1, и R_3 выбран из галогена и C_1 - C_6 -алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1, и R_3 представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1, и R_3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (I), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой $-CH_3$.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ia);

в которой:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 -алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 ;

R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -гетероалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_2 - C_9 -гетероциклоалкила; и

каждый R_{13} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой связь.

[00100] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_1 - C_9 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 . Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R_5 .

соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

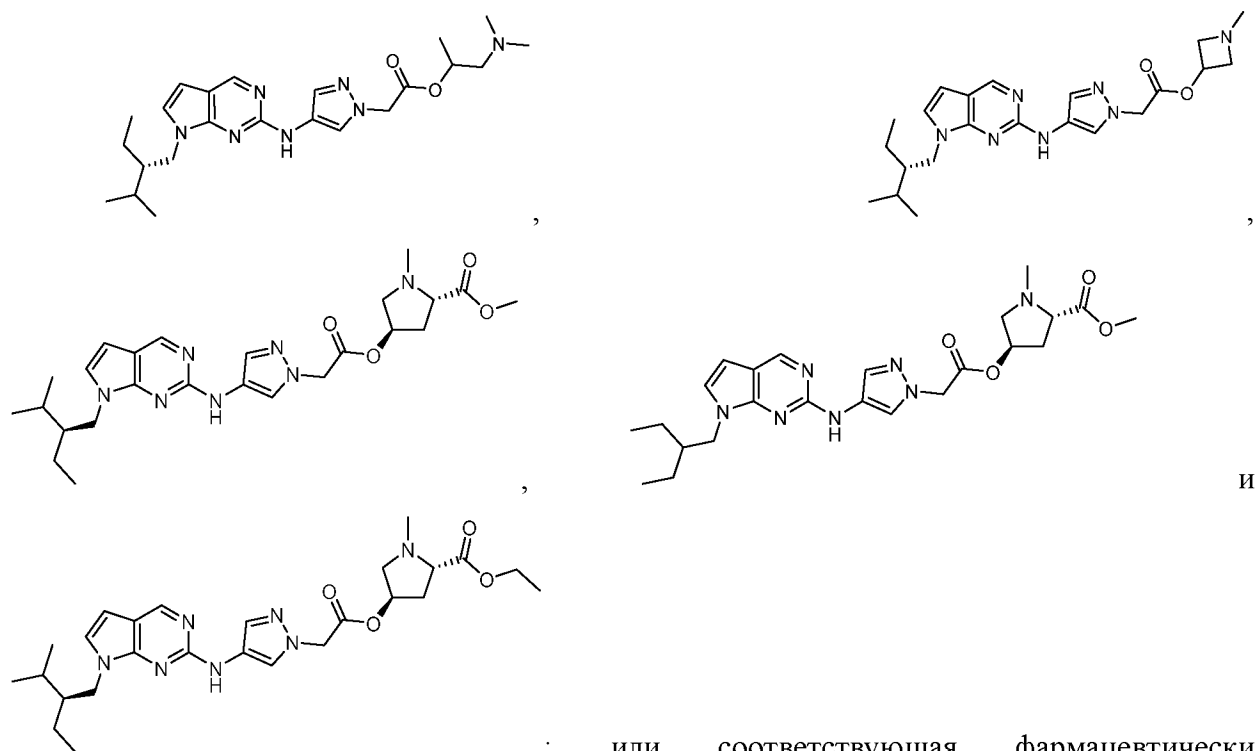
[00101] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2CH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[00102] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$, и R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 выбран из пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, и пирролидинил, в котором пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидрофуранил и пирролидинил замещены двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пиперидинил, замещенный двумя группами, выбранными

из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой морфолинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пиперазинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$.

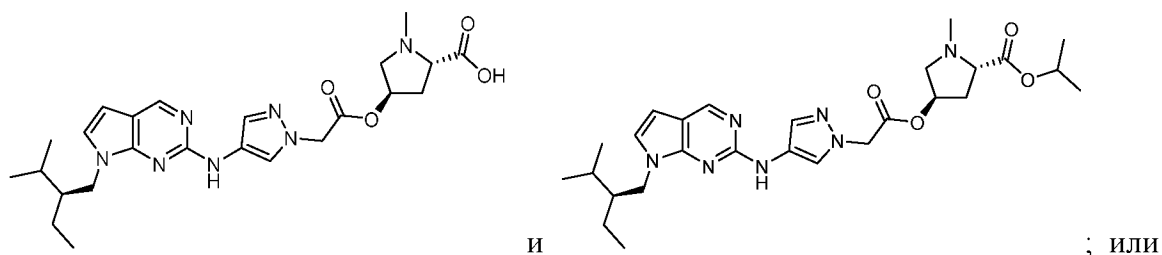
[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-CH_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой $-C(H)(CH_3)_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение формулы (Ia), или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой водород.

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение, выбранное из следующих:



; или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагается соединение, выбранное из следующих:



соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, у которых значения IC_{50} составляют около или менее чем 50 нМ в анализе JAK/TYK2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, у которых значения IC_{50} составляют около или менее чем 100 нМ в анализе JAK/TYK2. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, у которых значения IC_{50} составляют около 10 нМ или менее, около 20 нМ или менее, около 25 нМ или менее, около 50 нМ или менее, около 100 нМ или менее, около 250 нМ или менее, или около 500 нМ или менее в анализе JAK/TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1 селективно по отношению к JAK2, JAK3 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK2 селективно

по отношению к JAK1, JAK3 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK3 селективно по отношению к JAK1, JAK2 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют TYK2 селективно по отношению к JAK1, JAK2 и JAK3. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1 и JAK2 селективно по отношению к JAK3 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1 и JAK3 селективно по отношению к JAK2 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1 и TYK2 селективно по отношению к JAK2 и JAK3. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK2 и JAK3 селективно по отношению к JAK1 и TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK2 и TYK2 селективно по отношению к JAK1 и JAK3. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK3 и TYK2 селективно по отношению к JAK1 и JAK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1, JAK2, и JAK3 селективно по отношению к TYK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1, JAK2 и TYK2 селективно по отношению к JAK3. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK1, JAK3 и TYK2 селективно по отношению к JAK2. Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения предлагаются соединения, которые ингибируют JAK2, JAK3 и TYK2 селективно по отношению к JAK1.

[00107] Согласно настоящему изобретению предусмотрено любое сочетание групп, которые описаны выше, для разнообразных переменных параметров. Специалист в данной области техники может выбирать группы и соответствующие заместители во всем тексте настоящего описания для получения устойчивых фрагментов и соединений.

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления в фармацевтической композиции в качестве фармацевтически приемлемой соли присутствуют одно или более терапевтических веществ (например, соединение формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia)). Согласно некоторым вариантам осуществления любое соединение, представленное выше, является подходящим для любого способа или композиции, которые описаны в настоящем документе.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в настоящем изобретении

Изомеры

[00109] Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют как геометрические изомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат одну или более двойных связей. Соединения, которые описаны в настоящем документе, представляют собой все цис-, транс-, син-, анти, E- и Z-изомеры, а также соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют как таутомеры. Соединения, которые описаны в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в пределах формул, которые представлены в настоящем документе. В некоторых ситуациях соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат один или более хиральных центров, и каждый центр существует в R-конфигурация или S-конфигурации. Соединения, которые описаны в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и способов, которые представлены в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, которые образуются в результате одной и той же стадии получения, сочетания или взаимного превращения, являются пригодными для применения в приложениях, которые описаны в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, получают как оптически чистые энантиомеры посредством хирального хроматографического разделения рацемической смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, получают как соответствующие индивидуальные стереоизомеры посредством реакции соединения в форме рацемической смеси с оптически активным разделяющим веществом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления оказываются предпочтительными диссоциирующие комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционные способности и т. д.), и их разделяют, используя преимущество указанных различий. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяют посредством хиральной хроматографии или предпочтительно с применением технологий разделения/разрешения на основе различий в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый

энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим веществом с применением любых практических средств, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения

[00110] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют в соответствующих меченых изотопами формах. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, которые описаны в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких меченых изотопами соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, которые описаны в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких меченых изотопами соединений в составе фармацевтических композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того, что вместо одного или более атомов присутствуют атомы, имеющие атомные массы или массовые числа, которые отличаются от атомных масс или массовых чисел, обычно встречающихся в природе. Примерные изотопы, вводимые в соединения, которые описаны в настоящем документе, представляют собой изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, которые описаны в настоящем документе, а также соответствующие фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов находятся в пределах объема настоящего изобретения. Определенные меченые изотопами соединения, например, соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными для применения в анализах распределения лекарственных средств в субстратах и/или тканях. Такие изотопы, как тритий, т. е., ^3H и углерод-14, т. е. ^{14}C , оказываются особенно предпочтительными вследствие простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , обеспечивает определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате более высокой метаболической устойчивости, например, увеличения полупериода пребывания в живом организме или снижения требуемой дозировки. Согласно некоторым вариантам осуществления меченные изотопами соединения, а также соответствующие фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные могут быть получены любым подходящим способом.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, могут содержать метки, введенные иными средствами, включая, но не ограничиваясь этим, применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют как соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, которые описаны в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, которые описаны в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких фармацевтически приемлемых солей в составе фармацевтических композиций.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат кислые или основные группы и, таким образом, реагируют с любыми соединениями из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления указанные соли получают на месте производства в процессе заключительного выделения и очистки соединений, которые описаны в настоящем документе, или в процессе отдельной реакции очищенного соединения в соответствующей свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения соли, которая образуется в результате этой реакции.

Сольваты

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют как сольваты. Согласно некоторым вариантам осуществления предлагаются способы лечения заболеваний посредством введения таких сольватов. Кроме того, в настоящем документе описаны способы лечения заболеваний посредством введения таких сольватов в составе фармацевтических композиций

[00115] Сольваты содержат растворитель в стехиометрических или нестехиометрических количествах, и согласно некоторым вариантам осуществления они образуются в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются, когда растворитель представляет

собой спирт. Сольваты соединений, которые описаны в настоящем документе, могут быть удобным способом получены или образованы в течение процессов, описанных в настоящем документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, которые описаны в настоящем документе, могут быть удобным способом получены в результате перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, в том числе, но не ограничиваясь этим, таких как диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют в несольватированных, а также в сольватированных формах. Как правило, сольватированные формы рассматриваются как эквивалентные по отношению к несольватированным формам для цели соединений и способов, которые описаны в настоящем документе.

Синтез соединений

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления синтез соединений, которые описаны в настоящем документе, осуществляется с применением средств, описанных в химической литературе, и с применением способов, которые описаны в настоящем документе, или посредством их сочетания. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакций, которые представлены в настоящем документе, могут варьироваться.

[00117] Согласно другим вариантам осуществления исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, которые описаны в настоящем документе, синтезируют или получают из товарных источников, таких как, но не ограничиваясь этим, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

[00118] Согласно следующим вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, а также другие родственные соединения, содержащие различные заместители, синтезируют с применением технологий и материалов, которые описаны в настоящем документе, а также тех, которые являются признанными в данной области техники, и описания которых представляют, например, работы Fieser & Fieser «Реагенты для органического синтеза», тома 1-17 (John Wiley & Sons, 1991 г.); Rodd «Химия углеродных соединений», тома 1-5 и дополнительные материалы (Elsevier Science Publishers, 1989 г.); «Органические реакции», тома 1-40 (John Wiley & Sons, 1991 г.), Larock «Полный обзор превращений органических соединений» (VCH Publishers Inc., 1989 г.), March «Современная органическая химия», четвертое издание (Wiley 1992 г.); Carey & Sundberg «Современная органическая химия», четвертое издание», тома А и В (Plenum 2000, 2001 гг.), и Green & Wuts «Защитные группы в органическом синтезе», третье издание (Wiley, 1999 г.), причем все эти публикации считаются включенными

посредством ссылки в целях такого раскрытия. Общие способы получения соединений, которые описаны в настоящем документе, могут быть разработаны на основании реакций, и эти реакции могут быть модифицированы посредством применения соответствующих реагентов и условий, для введения разнообразных фрагментов, присутствующих в формулах, которые представлены в настоящем документе. В качестве руководства могут быть использованы следующие синтетические методы.

Применение защитных групп

[00119] В описанных реакциях может оказаться необходимой защита реакционноспособных функциональных групп, например, посредством гидроксильных, аминных, иминных, тиольных или карбоксильных групп, когда указанные группы являются желательными в конечном продукте в целях защиты от его нежелательного участия в реакциях. Защитные группы находят применение в целях блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до удаления защитной группы. Оказывается предпочтительным, чтобы каждая защитная группа имела возможность удаления отдельным способом. Защитные группы, которые отщепляются в полностью различных условиях реакции, выполняют требование раздельного удаления.

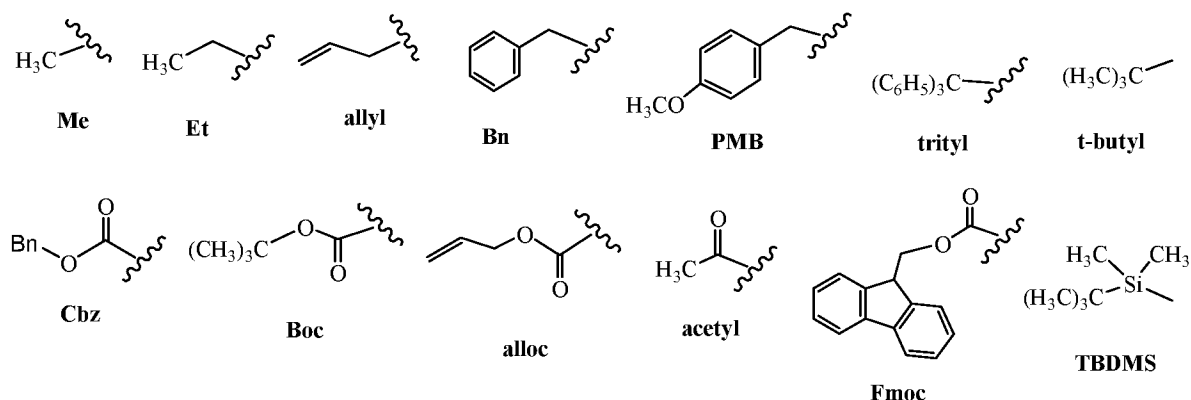
[00120] Защитные группы можно удалять, используя кислоту, основание, восстановительные условия (такие как, например, гидрогенолиз) и/или окислительные условия. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, представляют собой лабильные по отношению к кислотам группы, которые могут быть использованы для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных карбобензоксигруппами (Cbz), которые могут быть удалены посредством гидрогенолиза, и 9-флуоренилметоксикарбонильными группами (Fmoc), которые представляют собой лабильные по отношению к основаниям группы. Карбоксильные и гидроксильные реакционноспособные фрагменты можно блокировать, используя лабильные по отношению к основаниям группы, такие как, но не ограничиваясь этим, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, а также блокировать, используя лабильные по отношению к кислотам группы, такие как трет-бутилкарбамат, или карбаматы, которые являются устойчивыми по отношению к кислотам и основаниям, но могут быть удалены в процессе гидролиза.

[00121] Карбоксильные и гидроксильные реакционноспособные фрагменты также можно блокировать, используя удаляемые в процессе гидролиза защитные группы, такие как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные образовывать водородные

связи с кислотами, можно блокировать, используя лабильные по отношению к основаниям группы, такие как Fmoc. Карбоксильные реакционноспособные фрагменты могут быть защищены посредством превращения в обычные сложноэфирные соединения, которое проиллюстрированы примерами в настоящем документе и предусматривает превращение в сложные алкилэфиры, или они могут быть блокированы посредством удаляемых в окислительных условиях защитными группами, таким как 2,4-диметоксибензил, в то время как сосуществующие аминогруппы могут быть блокированы лабильными к фторидам силилкарбаматами.

[00122] Аллильные блокирующие группы являются пригодными для применения в присутствии защитных от кислот и оснований групп, поскольку аллильные группы являются устойчивыми, и их можно впоследствии удалять, используя металл или π -кислыми катализаторами. Например, блокированная аллильной группой карбоновая кислота может быть лишена защиты посредством реакции, которую катализирует Pd^0 , когда присутствуют лабильные по отношению к кислотам трет-бутилкарбаматные или лабильные по отношению к основаниям аминацетатные защитные группы. Следующую форму защитной группы представляет собой смола, с которой может быть связано соединение или промежуточное соединение. До тех пор, пока остаток связан со смолой, эта функциональная группа является блокированной и не может реагировать. После высвобождения от смолы функциональная группа становится доступной для реакции.

[00123] В качестве типичных блокирующих/защитных группы могут быть выбраны следующие группы:



[00124] Другие защитные группы, а также подробное описание технологий, которые могут быть использованы для создания защитных групп и их удаления, представлены в работах Greene и Wuts «Защитные группы в органическом синтезе», третье издание, издательство John Wiley & Sons, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1999 г.; и Kocienski «Защитные группы», издательство Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1994 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки в целях такого раскрытия).

Способы лечения и профилактики

[00125] Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство, или состояние выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, кишечного заболевания, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство, или состояние представляет собой ревматоидный артрит. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой рассеянный склероз. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой псориаз. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой волчанка. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой кишечное заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Крона. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой язвенный колит. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой анкилозирующий спондилит. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой витилиго. Согласно некоторым вариантам осуществления предложен

способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой атопический дерматит.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00126] Ингибиторы JAK, которые описаны в настоящем документе, вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения в целях лечения или предотвращения заболеваний, расстройств или состояний. Введение ингибиторов JAK, которые описаны в настоящем документе, может быть осуществлено в любой фармакологической форме, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора JAK, присутствующего в чистом виде или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[00127] Согласно определенным вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, вводят в форме чистых химических веществ. Согласно другим вариантам осуществления с соединениями, которые описаны в настоящем документе, объединен фармацевтически подходящий или приемлемый носитель (также упоминаемый в настоящем документе как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранный на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в книге Remington «Фармацевтическая наука и практика», под ред. Геннаго, 21 издание, издательство Mack Pub. Co., Истон, штат Пенсильвания, 2005 г.

[00128] Соответственно, согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или фармацевтически приемлемую соль, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(-и) (или вспомогательное(-ые) вещество(-а)) является(-ются) совместимым(-ми) с другими ингредиентами композиции и не является(-ются) вредным(-ми) для получателя композиции (т. е. субъекта).

[00129] Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующую фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления

предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I'), или соответствующая фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia'), или соответствующую фармацевтически приемлемая соль или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), или соответствующую фармацевтически приемлемую соль или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (Ia), или соответствующую фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00130] Согласно другому варианту осуществления предложена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I'), (Ia'), (I) или (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемый носитель и соединения формулы (I), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (I'), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления предложена фармацевтическая композиция, состоящая в основном из фармацевтически приемлемого носителя и соединения формулы (Ia'), или соответствующей фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00131] Согласно определенным вариантам осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, является практически чистым, то есть оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1%, других органических низкомолекулярных веществ, таких как примесные промежуточные вещества или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

[00132] К указанным композициям относятся композиции, подходящие для перорального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) или аэрозольного введения.

[00133] Примерные фармацевтические композиции находят применение в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, в который содержит одно или более из описанных соединений в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для наружного, энтерального или парентерального применения. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент объединяют, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для изготовления таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, подходящих для применения. Рассматриваемое активное соединение содержится в фармацевтической композиции в достаточном количестве для достижения желательного эффекта в процессе или состоянии заболевания.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы JAK, которые описаны в настоящем документе, вводят субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для местного применения в целях лечения или предотвращения кожных заболеваний, расстройств или состояний. Выражение «биологически совместимая форма, подходящая для местного применения» означает форму ингибитора JAK, которая предназначена для введения, и в которой любые токсические эффекты преодолены терапевтическими эффектами ингибитора. Введение ингибиторов JAK, которые описаны в настоящем документе, может быть осуществлено в любой фармакологической форме, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора JAK в чистом виде или в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[00135] Местное применение ингибитора JAK может быть осуществлено в форме аэрозоля, полутвердой фармацевтической композиции, порошка или раствора. Термин «полутвердая композиция» означает мазь, крем, бальзам, желе или другую фармацевтическую композицию, имеющую практически аналогичную консистенцию, подходящую для нанесения на кожу. Примерные полутвердые композиции представлены в главе 17 книги Lachman, Lieberman & Kanig «Теория и практика промышленной фармации», издательство Lea & Febiger (1970 г.) и в главе 67 книги Remington «Фармацевтические науки», 15 издание, издательство Mack Publishing Company (1975 г.).

[00136] Дермальные или кожные пластыри представляют собой еще один способ трансдермальной доставки терапевтических или фармацевтических композиций, которые

описаны в настоящем документе. Пластыри могут содержать усилитель абсорбции, такой как диметилсульфоксид (DMSO) для увеличения абсорбции соединений. Пластыри могут представлять собой пластыри, которые регулируют скорость доставки лекарственного средства в кожу. Пластыри могут обеспечивать разнообразные дозирочные системы, в том числе резервуарные системы и монолитные системы, соответственно. В резервуарной конструкции могут, например, содержаться четыре слоя: адгезионный слой, который вступает в непосредственный контакт с кожей; регулирующая мембрана, которая регулирует диффузию молекул лекарственного средства; резервуар молекул лекарственного средства; и водостойкая основа. Такая конструкция доставляет равномерные количества лекарственного средства в течение определенного периода времени, причем скорость доставки должна составлять менее чем предел насыщения различных типов кожи. В монолитной конструкции, например, как правило, содержатся только три слоя: адгезионный слой; полимерная матрица, содержащая соединение; и водостойкая основа. Эта конструкция переносит насыщающее количество лекарственного средства в кожу. В результате этого регулируется доставка посредством кожи. Когда количество лекарственного средства в пластыре уменьшается до уровня, ниже насыщающего, скорость доставки снижается.

[00137] Согласно одному варианту осуществления композиция для местного применения может, например, присутствовать в форме гидрогеля на основе полиакриловой кислоты или полиакриламида; в форме мази, содержащей, например, полиэтиленгликоль (PEG) в качестве носителя, как стандартная мазь DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); или в форме эмульсии, в частности, микроэмульсии типа воды в масле или масла в воде, необязательно с добавленными липосомами. Подходящие ускорители проникновения (захватывающие вещества) представляют собой сульфоксидные производные, такие как диметилсульфоксид (DMSO) или децилметилсульфоксид (децил-MSO) и транскутол (моноэтиловый простой эфир диэтиленгликоля) или циклодекстрин; а также пирролидоны, например, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, 2-пирролидон-5-карбоновая кислота, или биоразлагаемый N-(2-гидроксиэтил)-2-пирролидон и соответствующие сложные эфиры жирных кислот; карбамидные производные, такие как додецилкарбамид, 1,3-дидодецилкарбамид, и 1,3-дифенилкарбамид; и терпены, например, D-лимонен, ментон, альфа-терпинеол, карвол, лимоненксид или 1,8-цинеол.

[00138] Мази пасты, кремы и гели также могут содержать вспомогательные вещества, такие как крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота и тальк, или их смеси.

Порошки и аэрозоли также могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамид в форме порошка, или смеси указанных веществ. Растворы, содержащие нанокристаллические противомикробные металлы, могут быть превращены в аэрозоли или препараты для распыления любыми известными средствами, которые обычно находят применение для изготовления аэрозольных фармацевтических препаратов. Как правило, такие способы предусматривают сжатие или обеспечение средств для создания давления в контейнере с раствором, обычно с применением инертного газа-носителя, и пропускание сжатого газа через небольшое отверстие. Препараты для распыления могут дополнительно содержать традиционные распыляющие вещества, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00139] Носитель также может содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, чтобы модифицировать или поддерживать значение pH, осмолярность, вязкость, прозрачность, цвет, стерильность, устойчивость, скорость растворения или запах композиции. Композиции против старения кожи также могут дополнительно содержать антиоксиданты, солнцезащитные вещества, природные ретиниоды (например, ретинол), и другие добавки, которые обычно присутствуют в композициях для лечения кожи.

[00140] Согласно некоторым вариантам осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, содержащим традиционные ингредиенты для изготовления таблеток, такие как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или камеди, а также с другими фармацевтическими разбавителями, такими как, например, вода, с образованием твердой предварительной композиции, содержащей в гомогенной смеси описанное соединение или соответствующую нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. Когда указано, что данная предварительная композиция является гомогенной, это означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован во всем объеме композиции, таким образом, что композиция может быть легко разделена на равные эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00141] Твердые дозированные формы для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. д.) содержат композицию согласно настоящему изобретению, с которой смешивают один или более фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любые из следующих вещества: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза,

микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такой как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь акации; (3) увлажняющие вещества, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, натриевая соль кроскармеллозы, крахмалгликолят натрия, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение вещества, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие вещества, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции в случае капсул, таблеток и пиллюль содержат буферные вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые композиции аналогичного типа также находят применение в качестве наполнителей в наполненных мягкими и твердыми веществами желатиновых капсулах, в которых содержатся такие вспомогательные вещества как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и аналогичные вещества.

[00142] Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки изготавливают, осуществляя прессование или формование и необязательно используя один или более вспомогательных ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления сжатый таблетки изготавливают, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазочный материал, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активное вещество или диспергирующее вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления формованные таблетки изготавливают, осуществляя формование в подходящем устройстве и используя смесь, содержащую композицию согласно настоящему изобретению, смоченную инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки и другие твердые дозированные формы, такие как драже, капсулы, пиллюли и гранулы, изготавливают с насечками или покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия.

[00143] Композиции для ингаляции или инсуффляции представляют собой растворы и суспензии, содержащие фармацевтически приемлемые водные или

органические растворители или их смеси, а также порошки. Жидкие дозированные формы для перорального введения представляют собой фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо композиции согласно настоящему изобретению, жидкие дозированные формы согласно некоторым вариантам осуществления содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло проростков пшеницы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, циклодекстрины и их смеси.

[00144] Согласно некоторым вариантам осуществления, в дополнение к композиции согласно настоящему изобретению, суспензии содержат суспендирующие вещества, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метацид гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, в также их смеси.

[00145] Согласно некоторым вариантам осуществления порошки и препараты для распыления содержат, помимо композиции согласно настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамид в форме порошка, или смеси указанных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления препараты для распыления могут дополнительно содержать традиционные распыляющие вещества, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00146] В качестве альтернативы, композиции и соединения, которые описаны в настоящем документе, вводят в форме аэрозоля. Это осуществляют посредством получения водного аэрозоля, липосомного препарата или твердых частиц, содержащих данное соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления находит применение неводная суспензия, содержащая, например, фторуглеродное распыляющее вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления находят применение акустические небулайзеры, поскольку они сокращают до минимума подверженность вещества сдвигу, который приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях согласно настоящему изобретению. Как правило, водный аэрозоль получают, изготавливая водный раствор или суспензию композиции согласно настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной

композиции согласно настоящему изобретению, но, как правило, они представляют собой неионогенные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбита, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферные вещества, соли, сахара или сахароспирты. Как правило, аэрозоли получают, используя изотонические растворы.

[00147] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, представляют собой композиции согласно настоящему изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильные порошки, из которых непосредственно перед применением изготавливают разбавлением предназначенные для инъекций стерильные растворы или дисперсии, которые согласно некоторым вариантам осуществления содержат антиоксиданты, буферные вещества, бактериостатические средства, жидкие фазы, которые делают композиции изотоническими по отношению к крови заданного реципиента, или суспендирующие или загущающие вещества.

[00148] Примерные подходящие водные и неводные носители, которые находят применение в фармацевтических композициях, содержат воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и аналогичные вещества), а также соответствующие подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и предназначенные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, посредством применения покровных материалов, таких как лецитин, обеспечивая требуемый размер частиц в случае дисперсий, а также посредством применения поверхностно-активных веществ.

[00149] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, различается в зависимости от состояния пациента (например, человека), которое представляет собой стадию заболевания, общее состояние здоровья, возраст и другие факторы.

[00150] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое подлежит лечению (или предотвращению). Соответствующую дозу, а также подходящую продолжительность и частоту введения будут определять такие факторы, как состояние пациента, тип и степень заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Как правило, соответствующая доза и режим лечения обеспечивают композицию(-и) в достаточном количестве для обеспечения

терапевтического и/или профилактического положительного эффекта (например, улучшенного клинического результата, такого как повышение частоты полной или частичной ремиссии или увеличение продолжительности отсутствия заболевания и/или общей выживаемости, или снижение степени симптомов). Оптимальные дозы, как правило, определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических исследований. Согласно некоторым вариантам осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00151] Пероральные дозы, как правило, находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг, и прием осуществляют от одного раза до четырех или большего числа раз в сутки.

[00152] Введение дозы может повторяться в зависимости от фармакокинетических параметров дозируемой композиции и используемого пути введения.

[00153] Оказывается особенно преимущественным изготовление композиций в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Термин «единичная дозированная форма», которая используется в настоящем документе, означает физически дискретные единицы, приспособленные в качестве единичных доз для субъекта-млекопитающего, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, вычисленное для обеспечения желательного терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Технические условия для единичных дозированных форм определяются в непосредственной зависимости от следующих факторов: (a) индивидуальные характеристики ингибитора JAK и конкретный терапевтический эффект, который должен быть достигнут; и (b) характерные технические ограничения в отношении изготовления композиций, содержащих такое активное соединение и предназначенных для лечения чувствительности отдельных субъектов. Конкретная доза может быть легко вычислена обычным специалистом в данной области техники, например, в зависимости от приблизительной массы тела или площади поверхности тела пациента, или объема, занимаемого телом в пространстве. Кроме того, доза может быть вычислена в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Дополнительное уточнение вычислений, необходимых в целях определения соответствующей дозировки для лечения, может быть сделано в регулярном режиме обычными специалистами в данной области техники. Такие вычисления могут быть осуществлены без обязательного экспериментирования специалистом в данной области техники с учетом активности ингибитора JAK, описанного в настоящем документе, в исследуемых препаратах целевых клеток. Точные дозировки определяются по результатам стандартных исследований

зависимости эффекта от дозы. Следует понимать, что количество фактически вводимой композиции будет определять лечащий врач с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние или состояния, подлежащие лечению, выбор композиции, подлежащей введению, возраст, вес и индивидуальные реакции пациента, степень симптомов пациента, и выбранный путь введения.

[00154] Токсичность и терапевтическая эффективность таких ингибиторов JAK могут быть определены посредством стандартных фармацевтических процедур с применением клеточных культур или подопытных животных, например, для определения LD₅₀ (смертельная доза для 50% популяции) и ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Оказываются предпочтительными ингибиторы JAK, которые проявляют высокие терапевтические индексы. Хотя могут находить применение ингибиторы JAK, которые проявляют токсические побочные эффекты, необходимо обращать внимание на конструкцию системы доставки, которая целевым образом переносит такие ингибиторы в область пораженной ткани, чтобы сокращать до минимума потенциальное повреждение неинфицированных клеток и в результате этого уменьшать побочные эффекты.

[00155] Данные, получаемые в результате анализов клеточных культур и исследования животных, могут находить применение в разработке диапазона дозировки для введения человеку. Дозировка таких ингибиторов JAK предпочтительно находится в пределах диапазона концентраций в системе кровообращения, в котором находятся значения ED₅₀ с низкой или нулевой токсичностью. Дозировка может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой дозированной формы и используемого пути введения. Для любого ингибитора JAK, используемого в способе, который описан в настоящем документе, терапевтически эффективная доза может быть оценена первоначально на основании анализов клеточных культур. Доза может быть вычислена на животной модели в целях достижения диапазона концентраций в плазме системы кровообращения, в котором находится IC₅₀ (т. е. концентрация ингибитора JAK, которая обеспечивает половину максимального ингибирования симптомов) при определении в клеточной культуре. Такая информация может находить применение для более точного определения доз, пригодных для применения в случае человека. Содержание в плазме может быть измерено, например, с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии.

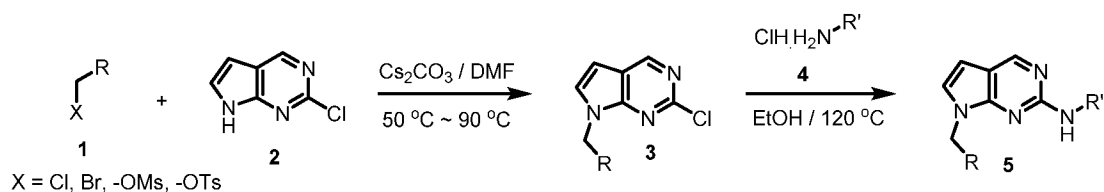
Примеры

[00156] Следующие примеры представлены для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения, которая приведена в настоящем документе. Вся цитируемая литература в приведенных примерах и во всем тексте настоящего описания включена в настоящий документ посредством ссылки для всех законных целей, которые могут быть поставлены. Исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, которые описаны в настоящем документе, могут быть синтезированы или могут быть получены из товарных источников, таких как, но не ограничиваясь этим, компании Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka и Fischer Scientific.

[00157] В настоящем документе использованы стандартные сокращения и аббревиатуры, которые определены в статье J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A. Другие сокращения и аббревиатуры, которые использованы в настоящем документе, определены в следующей таблице:

AcOH	уксусная кислота
DMF	диметилформамид
DMP	периодинан Десса-Мартина
dppf	(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент
HBTU	гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	метанол
TEA	триэтиламин
к. т.	комнатная температура

Общая схема синтеза:



Общая процедура

[00158] В раствор 2 (1,0 экв.) в DMF добавляли Cs₂CO₃ (2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут в атмосфере азота. 1 (1,5 экв.) затем добавляли в реакционную смесь. Полученную в результате смесь нагревали при температуре от 50°C до 90°C, чтобы получить 3.

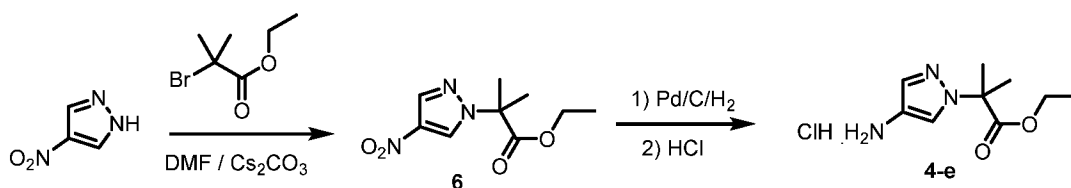
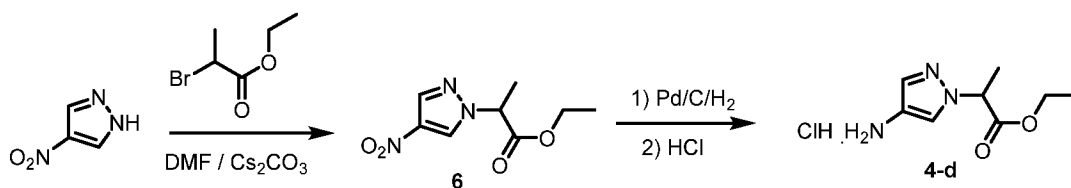
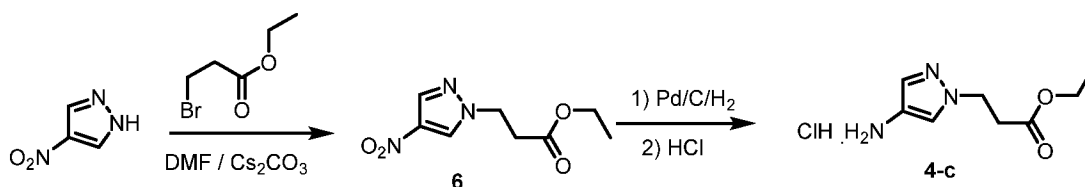
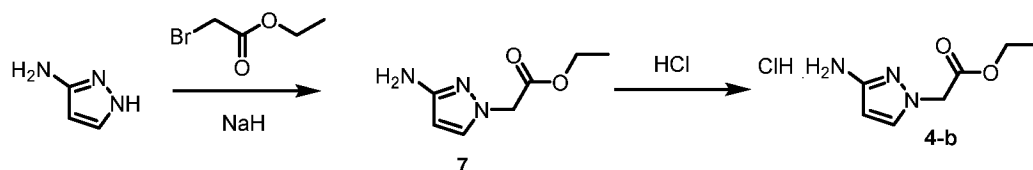
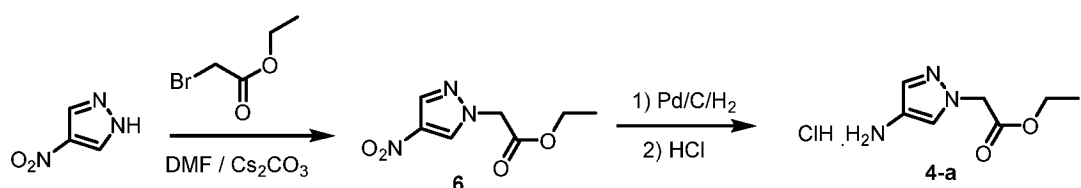
[00159] 3 (1,0 экв.) и 4 (соль HCl, 1,4 экв.) объединяли в сухом EtOH. Смесь нагревали при температуре 120°C в запаянной трубке в течение от 20 часов до 48 часов, чтобы получить 5.

Пример А: синтез промежуточного соединения 1



[00160] Спирт растворяли в DCM и пиридине (5 экв.). В раствор добавляли MsCl (1,5 экв.) или TsCl (1,5 экв.) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, чтобы получить 1.

Пример В: синтез промежуточных соединений 4-a, 4-b, 4-c, 4-d, 4-e



Синтез 4-a

[00161] В раствор 4-нитропиразола (1,13 г, 1,0 экв.) в сухом DMF (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (8,13 г, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30

минут в атмосфере азота, а затем в реакционную смесь добавляли бромацетат (2 г, 1,2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли, добавляя 50 мл этилацетата и 10 мл гексана. Неорганическое вещество удаляли посредством фильтрования. Фильтрат промывали трижды, используя по 30 мл воды и насыщенного солевого раствора. Неочищенный продукт очищали на геле диоксида кремния ISCO, чтобы получить 6 (1,65 г, выход 83%) в форме белого твердого вещества.

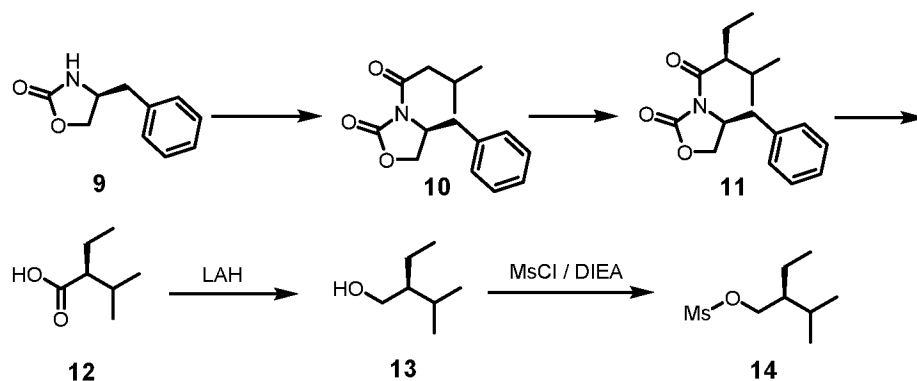
[00162] В раствор промежуточного соединения 6 (1,65 г) в этилацетате (40 мл) добавляли Pd/C (10% Pd на углероде, 165 мг). Смесь гидрировали при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм в течение 2 часов. Катализатор удаляли посредством фильтрования. В этилацетатный раствор добавляли раствор 2N HCl в диэтиловом эфире (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. В результате удаления растворителя в вакууме получали 4-а в форме соли HCl (1,5 г).

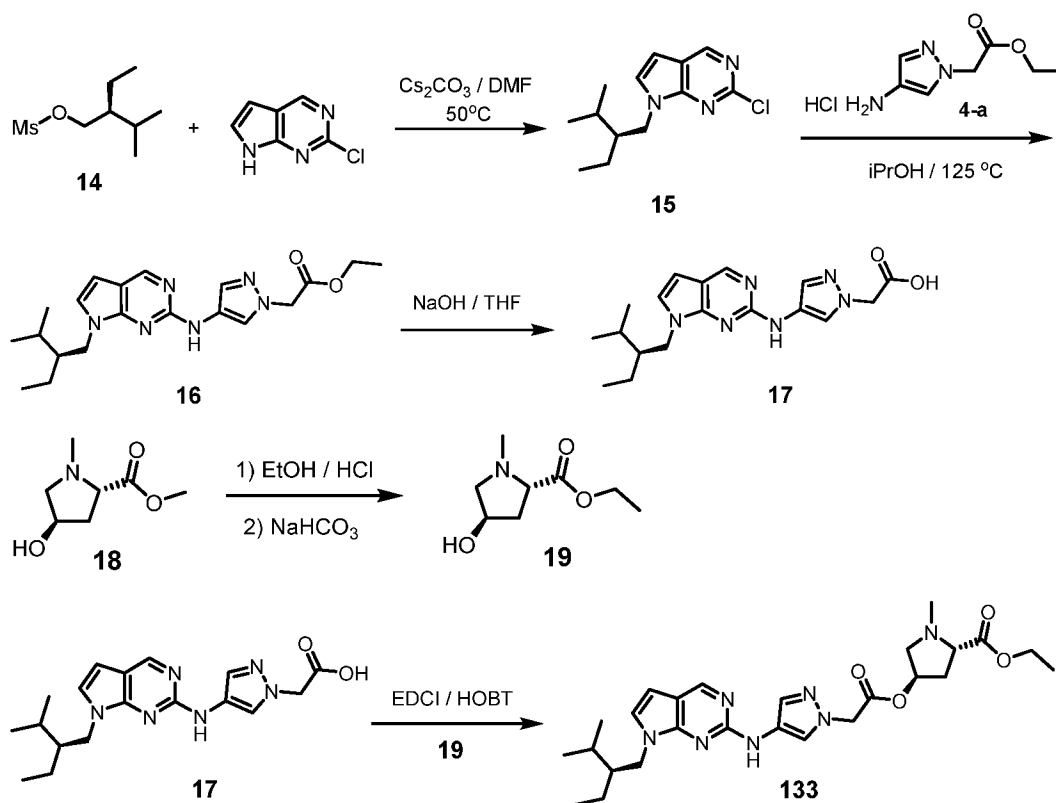
[00163] 4-с, 4-д, и 4-е получали способом, аналогичным тому, что описано для 4-а.

Синтез промежуточного соединения 4-б

[00164] NaN (60% в минеральном масле, 0,48 г, 1,0 экв.) суспендировали в сухом THF (15 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота. Раствор 3-аминопиразола (1,0 г, 1,0 экв.) в сухом THF (5 мл) добавляли в капельном режиме при температуре 0°C. Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут. Бромацетат (2,0 г, 1,0 экв.) добавляли в капельном режиме. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Осадок удаляли посредством фильтрования, фильтрат концентрировали в вакууме, чтобы получить масло, которое непосредственно очищали на колонке с гелем диоксида кремния ISCO, чтобы получить 7 (0,28 г). 7 обрабатывали раствором 2N HCl в диэтиловом эфире, чтобы получить 4-б в форме соли HCl.

Пример 1: синтез этил(2S,4R)-4-(2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (133)





[00165] Раствор 4,4-диметиламинопиридина (0,5 г) и триэтиламина (8,8 мл) в дихлорметане (20 мл) добавляли в раствор (S)-(-)-4-бензил-2-оксазолидона (9) (7 г, 40 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Раствор изовалероилхлорида (5 г, 41,4 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли в ранее полученную смесь и охлаждали до 0°C , поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре 10°C . Добавляли воду (100 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл), HCl (2N, 30 мл), водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха, чтобы получить соединение 10 (9,5 г) в форме желтого масла.

[00166] В раствор NaHMDS (6 мл, 6 ммоль; 1 M в THF) в безводном THF (20 мл) добавляли раствор соединения 10 (1,3 г, 5 ммоль) в безводном THF (10 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1,5 часов при температуре -78°C , а затем йодэтан (3,12 г, 20 ммоль) добавляли в капельном режиме. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 2 часов, а затем выдерживали до достижения -5°C и перемешивали в течение 4 часов. Смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры в течение ночи. Гашение реакции осуществляли посредством добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (30 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои

последовательно промывали, используя охлажденный льдом раствор HCl (1 М, 20 мл), насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2×30 мл) и насыщенный солевой раствор, а затем высушивали над безводным Na₂SO₄. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии на геле диоксида кремния, чтобы получить соединение 11 (0,75 г) в форме желтого масла.

[00167] Раствор соединения 11 (0,87 г, 3 ммоль) в THF (15 мл) и H₂O (5 мл) при температуре 0°C обрабатывали водным раствором ~30% H₂O₂ (2 мл), а затем раствором LiOH (0,24 г, 6 ммоль) в H₂O (3 мл). Полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли водный раствор 2 М Na₂SO₃ (5 мл). THF удаляли при пониженном давлении. Водный остаток подщелачивали водным раствором 2 М NaOH до pH 12-13 и экстрагировали CH₂Cl₂ (5×20 мл). Водный слой охлаждали до 0°C и подкисляли водным раствором 10% HCl до pH -1. Продукт экстрагировали этилацетатом (5×20 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя соединение 12 (0,27 г) получали в форме бесцветного масла.

[00168] Соединение 12 (265 мг, 1,0 экв.) растворяли в сухом THF (8 мл) и охлаждали в водяной бане со льдом в атмосфере азота. В раствор добавляли раствор 1М ЛАН в THF (6,1 мл, 3,0 экв.) в капельном режиме в течение 5 минут. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Гашение реакции осуществляли раствором 2N HCl при температуре 0°C (pH ~1), а затем осуществляли экстракцию с применением DCM (3×20 мл). Объединенные слои DCM промывали насыщенным солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, чтобы получить соединение 13 (232 мг, выход 98%), которое использовали без дополнительной очистки.

[00169] В раствор соединения 13 (230 мг, 1,0 экв.) и DIEA (770 мг, 3,0 экв.) в DCM (15 мл) при температуре 0°C добавляли MsCl (1,5 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали раствором 1N HCl (2×30 мл), водой и насыщенным раствором NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с гелем диоксида кремния ISCO, чтобы получить соединение 14 (276 мг, выход 72%) в форме прозрачного масла.

[00170] Соединение 14 (276 мг, 1,0 экв.), 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (218 мг, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (1156 мг, 2,5 экв.) объединяли в сухом DMF (10 мл). Смесь нагревали при температуре 50°C в атмосфере азота в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли, добавляя этилацетат (20 мл) и гексан (30 мл), а затем промывали водой (3×30 мл) и насыщенным солевым раствором. Неочищенную смесь очищали на колонке с

гелем диоксида кремния, чтобы получить соединение 15 (280 мг, выход 78%) в форме прозрачного масла.

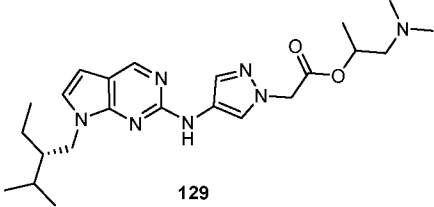
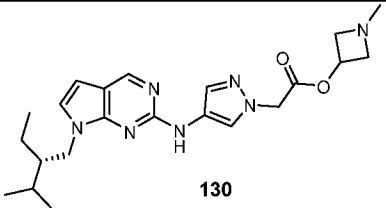
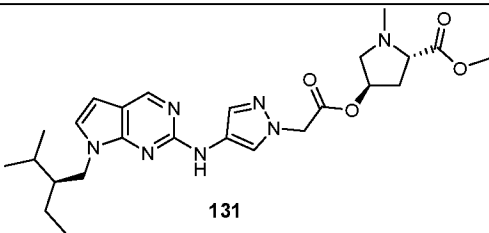
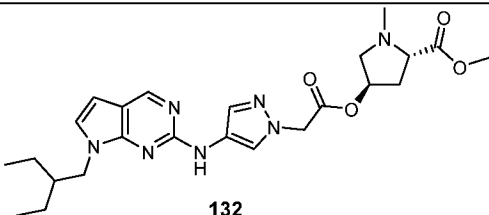
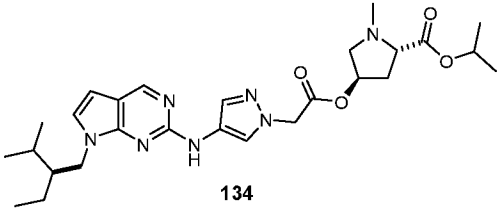
[00171] Соединение 15 (500 мг, 1,0 экв.) и гидрохлорид этил-2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)ацетата (4-а) (650 мг, 1,5 экв.) объединяли в iPrOH (40 мл). Полученную в результате смесь нагревали при температуре 125°C в запаянной трубке в течение 20 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Неочищенную смесь очищали на колонке с гелем диоксида кремния ISCO, чтобы получить соединение 16 (480 мг, выход 61%).

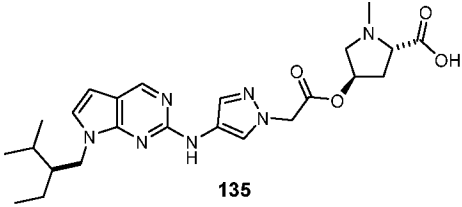
[00172] В раствор соединения 16 (400 мг, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли раствор 2N NaOH (5 мл). Полученную в результате смесь нагревали при температуре 50°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH ~5 посредством добавления 2N HCl. Твердый осадок собирали посредством фильтрования и промывали деионизированной водой (2×5 мл). Твердое вещество высушивали в высоком вакууме, чтобы получить соединение 17 (288 мг, выход 80%).

[00173] Соединение 18 (5 г) растворяли в абсолютном EtOH (120 мл). В раствор барботировали газообразный HCl в течение 5 минут при температуре 0°C. Полученную в результате смесь нагревали при температуре 65°C в герметизированном сосуде под давлением в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (100 мл) и ледяной воде (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°C, и pH доводили до 8 посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, чтобы получить 19 (3,0 г), который использовали без дополнительной очистки.

[00174] В суспензию или раствор соединения 17 (2,0 г, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) добавляли DIEA (2,2 г, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, чтобы получить прозрачный раствор, который затем охлаждали в водяной бане со льдом. EDCI (1,94 г, 1,8 экв.), HOBT (1,36 г, 1,8 экв.) и соединение 19 (1,75 г, 1,8 экв.) добавляли в реакционную смесь в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и гексаном (20 мл), промывали водой (3×50 мл) и насыщенным соевым раствором. Неочищенную смесь очищали на колонке ISCO (40 г), чтобы получить этил(2S,4R)-4-(2-(4-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат (133) (2,25 г, выход 78%). Масс-спектр: 512,4 [M+H]⁺.

[00175] Соединения 129-132, 134 и 135 получали с применением процедур, аналогичных процедурам, которые были описаны в предшествующем примере.

Соединение	Структура	Наименование	МС [M+H] ⁺
129		1-(диметиламино)пропан-2-ил 2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	442,4
130		1-метилазетидин-3-ил (S)-2-(4-((7-(2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетат	426,5
131		метил(2S,4R)-4-(2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат	498,2
132		метил (2S,4R)-4-(2-(4-((7-(2-этилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат	483,5
134		изопропил (2S,4R)-4-(2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилат	526,3

135		(2S,4R)-4-(2-(4-((7-((S)-2-этил-3-метилбутил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетокси)-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота	484,7
-----	---	---	-------

Пример 2: анализ JAK/TYK2

[00176] Раствор 10 мМ исследуемого соединения или 1 мМ контрольного соединения (тофацитиниб, руксолитиниб или стауроспорин) в DMSO разбавляли до 0,4 мМ в DMSO. После этого осуществляли трехкратное последовательное разбавление с применением DMSO, чтобы получить 10 различных концентраций соединений. Анализ осуществляли, используя 384-луночный белый планшет. 0,5 мкл раствора 40× соединения в DMSO в различных концентрациях смешивали с 10 мкл раствора 2× фермента, полученного в реакционном буферном растворе (20 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Tween, 1 мМ DTT, pH 7,5). Затем 10 мкл смеси одного из 2 субстратов, полученной в реакционном буферном растворе, добавляли в исходную реакционную смесь. Кратковременное центрифугирование осуществляли для выпадения осадка из всех растворов на дно лунок планшета. Конечные концентрации исследуемого соединения в реакционной смеси составляли 10000, 3333, 1111, 370, 123, 41,2, 13,7, 4,57, 1,52 и 0,51 нМ. Концентрации контрольного соединения были в десять раз ниже. Ферментативную реакцию осуществляли при температуре 25°C в течение 1-2 часов. Добавляли 10 мкл реагента Kinase Glo для прекращения реакции и получали люминесцентный сигнал, который измеряли с применением Envision. Люминесцентный сигнал был обратно пропорционален активности киназы. Реакционная смесь, в которой отсутствовал фермент, служила в качестве отрицательного контроля. Смесь без какого-либо соединения служила в качестве положительного контроля. Конечные концентрации ферментов и субстратов, а также продолжительность инкубации кратко представлены в приведенной ниже таблице.

	[фермент]	[АТФ]	[субстрат]	время
JAK1	7,5 нМ	2 мкМ	30 мкМ (IRS-1)	1 час
JAK2	0,8 нМ	2 мкМ	4 мкМ (pEY)	1 час
JAK3	1,5 нМ	2 мкМ	4 мкМ (pEY)	1 час
TYK2	9 нМ	2 мкМ	30 мкМ (IRS-1)	1 час

[00177] Значения IC₅₀ представлены в приведенной ниже таблице.

Соединение	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	Соединение	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
------------	------	------	------	------	------------	------	------	------	------

	(IC ₅₀)	(IC ₅₀)	(IC ₅₀)	(IC ₅₀)		(IC ₅₀)	(IC ₅₀)	(IC ₅₀)	(IC ₅₀)
129	НИ	НИ	НИ	НИ	130	НИ	НИ	НИ	НИ
131	A	A	A	A	132	A	A	A	A
133	A	A	A	A	134	A	B	B	B
135	B	B	B	B					

A: IC₅₀ < 100 нМ; B: IC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1 мкМ; НИ = не исследовано

Пример 3: JAK1/JAK3: IL-2 стимулированное фосфорилирование STAT5 в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC)

Анализ PBMC человека: (Precision Biomedicine)

[00178] Размораживание осуществляли в соответствии с инструкциями. Размораживание замороженных PBMC осуществляли при температуре 37°C в водяной бане. Клеточную суспензию переносили в 9 мл предварительно нагретой полной среды (RPMI+10%FBS+L-Glu+Pen/Strep). Центрифугировали при ускорении 400 g в течение 5 минут и промывали клетки, используя 10 мл полной среды. Повторно суспендировали осадок до концентрации клеток, составляющей 3×10^6 клеток/мл.

Обработка соединениями и цитокинами

[00179] Осуществляли посев клеток на планшет с 96 глубокими лунками в количестве 80 мкл на лунку в соответствии с экспериментальной планшетной схемой. Во все лунки, кроме контрольных (нестимулированных), помещали по 10 мкл (10-кратная концентрация) соединений в различных концентрациях и перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 200 мкл. В контрольные лунки помещали по 10 мкл полной среды RPMI с таким же процентным содержанием DMSO. Разбавление соединений и диапазон разбавления представлены в приложении. Инкубировали в атмосфере, содержащей 5% CO₂, в инкубаторе в течение 1 часа при температуре 37°C. Во все лунки, кроме нестимулированных и неокрашенных контрольных, помещали по 10 мкл (10-кратная концентрация) IL-2 (конечная концентрация 50 нг/мл) и дополнительно инкубировали в течение 20 минут в водяной бане при температуре 37°C.

Фиксация

[00180] Добавляли 900 мкл предварительно нагретого раствора 1X Fix/Lyse (приложение) и тщательно перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 1000 мкл; после этого инкубировали в водяной бане при температуре 37°C в течение 10 минут. Центрифугировали при ускорении 800 g в течение минут, удаляли 900 мкл надосадочного раствора и добавляли 1000 мкл свежизготовленного промывочного буферного раствора или 1X PBS. Центрифугировали при ускорении 800 g в течение 5 минут, удаляли 900 мкл

надосадочного раствора и повторно суспендировали осадок в оставшемся буферном растворе.

Пермеабиллизация

[00181] Разрыхляли осадок слабым постукиванием, добавляли 1000 мкл охлажденного льдом буферного раствора BD Phosflow Perm III и после этого инкубировали на льду в течение 30 минут. Центрифугировали при ускорении 800 g в течение 5 минут. Промывали еще два раза, используя по 1000 мкл окрашивающего буферного раствора BD, и удаляли надосадочный раствор, за исключением 100 мкл буферного раствора после заключительного промывания.

Обработка антителами

[00182] Разрыхляли осадок слабым постукиванием, добавляли 100 мкл окрашивающего буферного раствора и 5 мкл pSTAT5_Alex488 (pY701) во все соответствующие лунки и тщательно перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 200 мкл. Планшет инкубировали в течение ночи при температуре 40°C. Добавляли 900 мкл окрашивающего буферного раствора BD и центрифугировали при ускорении 800 g в течение 5 минут. Промывали еще один раз, используя 1000 мкл буферного раствора. Наконец, повторно суспендировали осадок в 300 мкл окрашивающего буферного раствора BD. Клетки переносили в планшет с 96 лунками, имеющими V-образное дно, и вводили клетки в проточный цитометр Beckman Coulter Cytotflex. После введения клеток в проточный цитометр поддерживали пороговое значение 250. Вводили по меньшей мере 8000-10000 клеток.

Приложение

Получение реагентов

[00183] Полная среда RPMI 1640: среда RPMI 1640 + 10% FBS (фосфатно-солевой буферный раствор).

[00184] Разбавление цитокинов: 1) Концентрированный раствор IL-2 100 мкг/мл. Получали разбавление 0,5 мкг/мл посредством добавления 5 мкл концентрированного раствора в 995 мкл среды cRPMI. Выдерживали на льду до использования.

[00185] Получение буферного раствора Lyse/Fix: разбавляли буферный раствор 5X Lyse/Fix до 1X, используя воду MQ, и выдерживали при температуре 37°C до использования.

[00186] Буферный раствор BD Phosflow Perm III: выдерживали на льду/в холодильнике.

Разбавление соединения

Образец	Конечная	10-кратня	Разбавление
---------	----------	-----------	-------------

	концентрация, нМ	концентрация	
1	10000	100000	2 мкл раствора 10 мМ соединения + 198 мкл среды cRPMI
2	3333,3	33,333	60 мкл А + 120 мкл среды cRPMI
3	1111,1	11,111	60 мкл В + 120 мкл среды cRPMI
4	370,4	3,704	60 мкл С + 120 мкл среды cRPMI
5	123,5	1,235	60 мкл D + 120 мкл среды cRPMI
6	41,2	412	60 мкл E + 120 мкл среды cRPMI
7	13,7	137	60 мкл F + 120 мкл среды cRPMI
8	4,6	46	60 мкл G + 120 мкл среды cRPMI
9	0	0	2 мкл DMSO + 198 мкл среды cRPMI

Пример 4: анализ совместной стимуляции в подвергнутой лизису цельной крови; JAK2: анализ стимулированного GM-CSF фосфорилирования STAT5 и стимулированного JAK1/TYK2 фосфорилирования STAT1

Лизис крови человека с применением эритроцитного лизисного буферного раствора Abscam

[00187] Разбавляли дистиллированной водой эритроцитный лизисный буферный раствор до 1X. Добавляли 2 мл крови в 38 мл эритроцитного лизисного буферного раствора 1X. Инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте. Центрифугировали при ускорении 300 g в течение 5 минут, чтобы собрать осадок. Осуществляли повторный лизис в случае необходимости. Повторно суспендировали осадок в 5 мл cRPMI.

Обработка соединениями и цитокинами

[00188] Аликвоту 80 мкл подвергнутой лизису крови человека помещали на планшет с 96 глубокими лунками. Во все лунки, кроме контрольных (неокрашенных и нестимулированных), помещали по 10 мкл (10-кратная концентрация) соединений в различных концентрациях и перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 100 мкл. Разбавление соединений и диапазон разбавления представлены в приложении. Инкубировали в водяной бане или инкубаторе в атмосфере CO₂ в течение 1 часа при температуре 37°C. Добавляли 10 мкл (10-кратная концентрация) цитокиновой смеси (GM-CSF и IFNa) (конечная концентрация 10 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IFNa) в каждую лунку, за исключением нестимулированных и неокрашенных контрольных, и инкубировали дополнительно в течение 20 минут в водяной бане при температуре 37°C.

Лизис эритроцитов и фиксация

[00189] Добавляли 900 мкл предварительно нагретого раствора 1X Fix/Lyse (приложение) и тщательно перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 1000 мкл, затем инкубировали в водяной бане при температуре 37°C в течение 10 минут (включая продолжительность добавления). Центрифугировали при ускорении 800 g в течение 5 минут при температуре 40°C; удаляли 900 мкл надосадочного раствора и добавляли 900 мкл раствора 1X PBS. Центрифугировали при ускорении 800 g в течение 5 минут при температуре 40°C и удаляли 900 мкл надосадочного раствора. Промывали еще один раз, используя 900 мкл раствора PBS (необязательно) и повторно суспендировали осадок в 100 мкл PBS.

Пермеабиллизация

[00190] Разрыхляли осадок слабым постукиванием, добавляли 1000 мкл буферного раствора BD Phosflow Perm III и инкубировали планшет на льду в течение 30 минут. Центрифугировали планшет при ускорении 800 g в течение 5 минут при температуре 40°C. Промывали еще два раза, используя по 1000 мкл окрашивающего буферного раствора BD Pharmingen.

Обработка антителами

[00191] Разрыхляли осадок слабым постукиванием. Повторно суспендировали осадок в 100 мкл окрашивающего буферного раствора и добавляли 5 мкл pSTAT5_AF488 Ab и 5 мкл pSTAT1_PE во все лунки, за исключением неокрашенной контрольной, тщательно перемешивали с помощью многоканальной пипетки на 200 мкл и инкубировали в течение ночи при температуре 40°C. Добавляли 900 мкл промывочного буферного раствора и центрифугировали при скорости 1800 об/мин в течение 3 минут при температуре 40°C. Промывали еще один раз, используя 1000 мкл окрашивающего буферного раствора BD Pharmingen. Наконец, повторно суспендировали осадок в 300 мкл окрашивающего буферного раствора BD Pharmingen. Клетки переносили в планшет с 96 лунками, имеющими V-образное дно, и вводили клетки в проточный цитометр Beckman Coulter Cytotflex. После введения клеток в проточный цитометр поддерживали пороговое значение 250. Вводили по меньшей мере 5000-10000 клеток.

Приложение

Получение реагентов

[00192] Полная среда RPMI 1640: среда RPMI 1640 + 10% FBS.

[00193] Разбавление цитокинов: 1) Использовали концентрированный раствор 100 мкг/мл GM-CSF. Получали разбавление 1 мкг/мл посредством добавления 2 мкл концентрированного раствора в 198 мкл среды cRPMI. Дополнительно разбавляли до 100 нг/мл, добавляя 100 мкл концентрированного раствора в 900 мкл cRPMI. 2) Использовали

концентрированный раствор 200 мкг/мл IFNa. Разбавляли концентрированный раствор IFNa в соотношении 1:200, добавляя 5 мкл концентрированного раствора в 1000 мкл рабочего раствора 100 нг/мл GM-CSF, как указано выше, получая объединенный рабочий раствор 1000 нг/мл IFNa и 100 нг/мл GM-CSF (10-кратный). Раствор выдерживали на льду использования.

[00194] Получение буферного раствора Lyse/Fix: разбавляли буферный раствор 5X Lyse/Fix до 1X с применением воды MQ и выдерживали при температуре 37°C до использования.

[00195] Буферный раствор BD Phosflow Perm III: выдерживали на льду/в холодильнике.

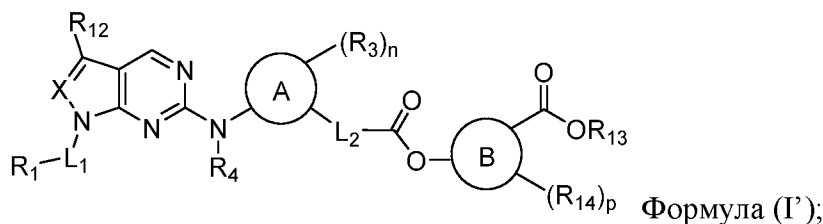
Разбавление соединения

Образец	Конечная концентрация, нМ	10-кратная концентрация, нМ	Разбавление
1	10000	100000	2 мкл раствора 10 мМ соединения + 198 мкл среды cRPMI
2	3333,3	33,333	60 мкл А + 120 мкл среды cRPMI
3	1111,1	11,111	60 мкл В + 120 мкл среды cRPMI
4	370,4	3,704	60 мкл С + 120 мкл среды cRPMI
5	123,5	1,235	60 мкл D + 120 мкл среды cRPMI
6	41,2	412	60 мкл E + 120 мкл среды cRPMI
7	13,7	137	60 мкл F + 120 мкл среды cRPMI
8	4,6	46	60 мкл G + 120 мкл среды cRPMI
9	0	0	2 мкл DMSO + 198 мкл среды cRPMI

[00196] Примеры и варианты осуществления, которые описаны в настоящем документе, представлены исключительно для иллюстративных целей, и согласно некоторым вариантам осуществления разнообразные модификации или изменения должны находиться в пределах сферы действия раскрытия и объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'):



в которой:



представляет собой фенильное или C₂-C₉-гетероарильное кольцо;



представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

L₂ представляет собой связь или C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил, причем C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R₅;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₂-C₉-гетероциклоалкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆-алкил;

R₁₃ выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$ и оксо;

n составляет 0, 1, 2 или 3; и

p составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  представляет собой C_2 - C_9 -гетероарильное кольцо.

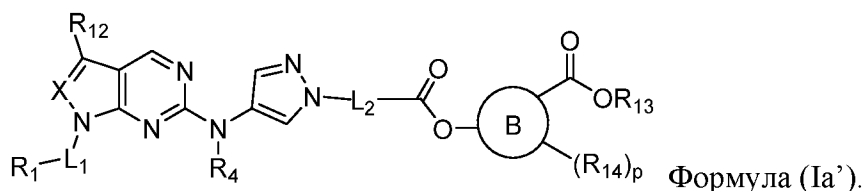
3. Соединение по п. 1 или п. 2, или соответствующая фармацевтически приемлемая

соль или сольват, в котором  выбрано из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиазанила, пиридазинила и триазинила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором  выбрано из пиразолила, пирролила и имидазолила.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющий структуру формулы (Ia'):



6. Соединение по любому из пп. 1-5, или соответствующая фармацевтически

приемлемая соль или сольват, в котором  представляет собой пирролидиновое кольцо.

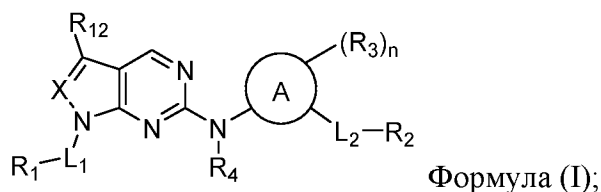
7. Соединение по любому из пп. 1-6, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила и оксо.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_{14} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 1.

10. Соединение по любому из пп. 1-6, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором p составляет 0.

11. Соединение формулы (I):



в которой:



представляет собой фенильное или C₂-C₉-гетероарильное кольцо;

X представляет собой C(R₁₁) или N;

L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

L₂ представляет собой связь или C₁-C₆-алкил;

R₁ представляет собой C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил, причем C₃-C₉-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R₅;

R₂ представляет собой -C(=O)OR₆;

каждый R₃ независимо выбран из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₄ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-гетероалкил;

каждый R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-гетероалкила, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇S(=O)₂R₈, -S(=O)₂R₈ и -S(=O)₂N(R₇)₂;

R₆ представляет собой C₂-C₉-гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C₁-C₆-алкила и -C(=O)OR₁₃;

каждый R₇ независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-галогеналкила и C₁-C₆-гетероалкила;

каждый R₈ независимо выбран из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₂-C₉-гетероциклоалкила;

R₁₁ представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный и содержащий 1, 2 или 3 R₅;

R₁₂ представляет собой водород, галоген или C₁-C₆-алкил;

каждый R₁₃ независимо выбран из водорода и C₁-C₆-алкила; и

n составляет 0, 1, 2 или 3;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

12. Соединение по п. 11, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  представляет собой фенил.

13. Соединение по п. 11, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  представляет собой C₂-C₉-гетероарильное кольцо.

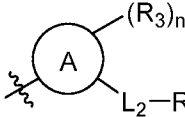
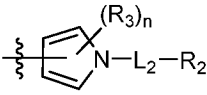
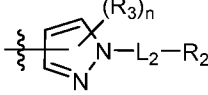
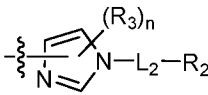
14. Соединение по п. 13, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  выбрано из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила.

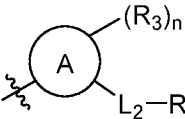
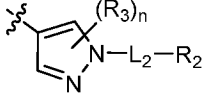
15. Соединение по п. 14, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  выбрано из пиразолила, пирролила и имидазолила.

16. Соединение по п. 15, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  выбран из ,  и .

17. Соединение по п. 16, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль

или сольват, в котором  представляет собой .

18. Соединение по любому из пп. 1-17, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой C₁-C₆-алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₂ представляет собой связь.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L₁ представляет собой C₁-C₆-алкил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R₁ представляет собой C₃-C₉-алкила, C₃-C₆-циклоалкила или C₂-C₉-гетероарила, причем C₃-C₉-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или C₂-C₉-

гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 , и C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-21, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил.

25. Соединение по любому из пп. 1-21, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиадиазолила.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой водород.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой водород.

29. Соединение по любому из пп. 1-27, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой галоген.

30. Соединение по любому из пп. 1-27, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 0.

32. Соединение по любому из пп. 1-30, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором n составляет 1.

33. Соединение по п. 32, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_3 выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_7 независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила.

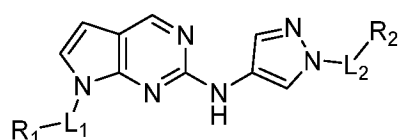
35. Соединение по п. 34, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(R_{11})$.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой $C(H)$.

38. Соединение по любому из пп. 1-35, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором X представляет собой N .

39. Соединение формулы (Ia):



Формула (Ia);

в которой:

L_1 представляет собой связь или C_1 - C_6 -алкил;

L_2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R_1 представляет собой C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_1 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 ;

R_2 представляет собой $-C(=O)OR_6$;

каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_6 -гетероалкила, $-OR_7$, $-N(R_7)_2$, $-CN$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)N(R_7)_2$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2R_8$ и $-S(=O)_2N(R_7)_2$;

R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$;

каждый R_7 независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -галогеналкила и C_1 - C_6 -гетероалкила;

каждый R_8 независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -гетероалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и C_2 - C_9 -гетероциклоалкила; и

каждый R_{13} независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват.

40. Соединение по п. 39, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором L_1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

41. Соединение по п. 39 или п. 40, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой C_3 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил, причем C_3 - C_9 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_2 - C_9 -гетероарил необязательно является замещенным и содержит 1, 2 или 3 R_5 , и C_2 - C_9 -гетероарил выбран из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, и тиадиазолила.

42. Соединение по любому из пп. 39-41, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R_5 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR_7$ и $-N(R_7)_2$.

43. Соединение по любому из пп. 39-42, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_9 -алкил.

44. Соединение по любому из пп. 39-42, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил.

45. Соединение по любому из пп. 39-42, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_1 представляет собой незамещенный C_2 - C_9 -гетероарил, выбранный из оксазолила, тиазолила, пиразолила, фуранила, тиенила, пирролила, имидазолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, и тиадиазолила.

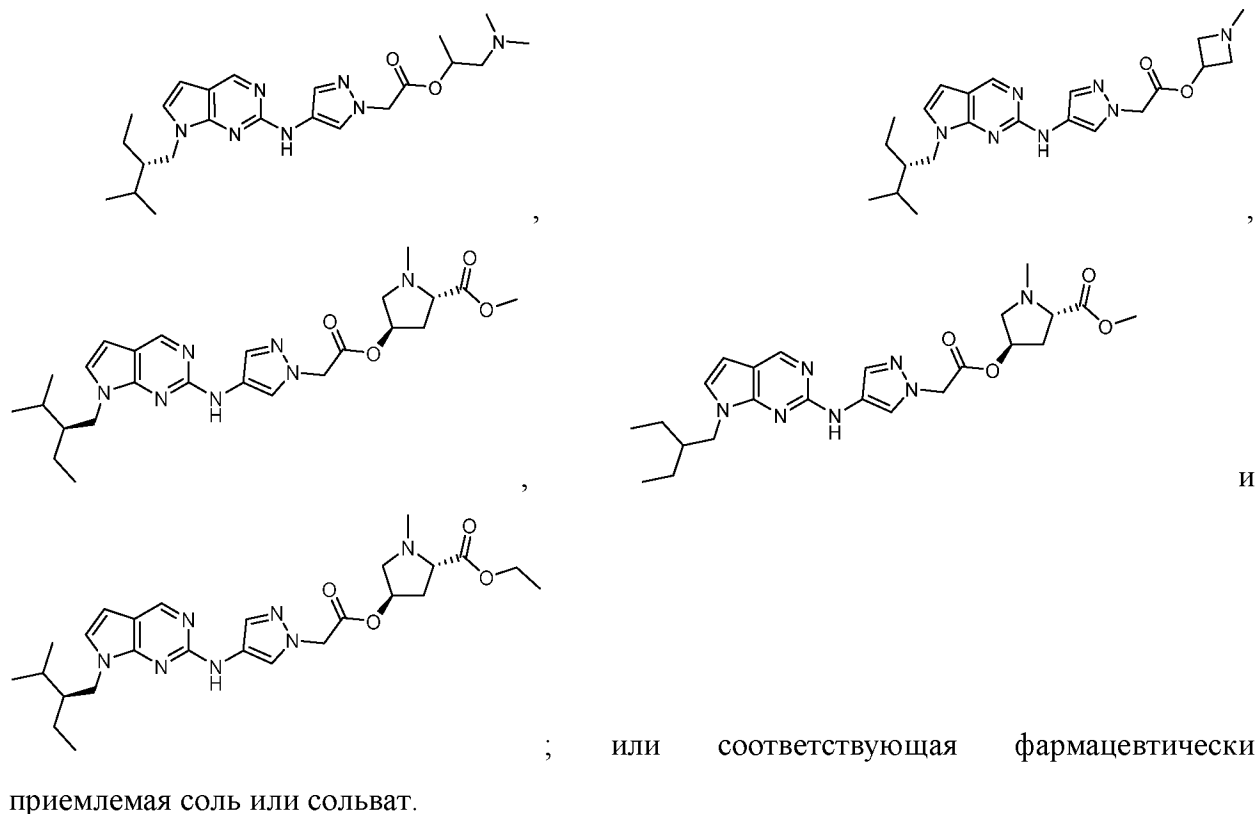
46. Соединение по любому из пп. 11-45, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой C_2 - C_9 -гетероциклоалкил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$.

47. Соединение по любому из пп. 11-46, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_6 представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами, выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR_{13}$, причем одна группа представляет собой C_1 - C_6 -алкил, и одна группа представляет собой $-C(=O)OR_{13}$.

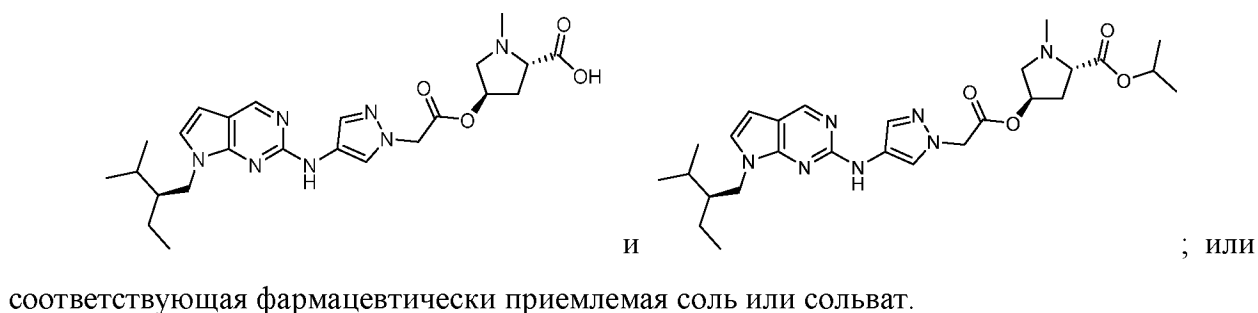
48. Соединение по любому из пп. 1-47, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

49. Соединение по любому из пп. 1-47, или соответствующая фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R_{13} представляет собой водород.

50. Соединение, выбранное из:



51. Соединение, выбранное из:



52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-51, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

53. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-51, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

54. Способ по п. 53, в котором заболевание выбрано из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, волчанки, кишечного заболевания, болезни Крона, язвенного колита, анкилозирующего спондилита, витилиго и атопического дерматита.