

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65821 B1**

(51) Int.Cl.

C 07 D 487/04 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 P 37/00 (2006.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106855

(22) Заявено на 20.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 23.11.2000

Приоритетни данни

(31) 60/170179 (32) 10.12.1999 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на 29.01.2010

(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 29.01.2010

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**PFIZER PRODUCTS INC., 06340 GROTON,
EASTERN POINT ROAD, CONNECTICUT (US)**

(72) Изобретател(и):

**Todd Andrew Blumenkopf
Mark Edward Flanagan
Michael John Munchhof
06340 Groton, Connecticut (US)**

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на РСТ заявка:

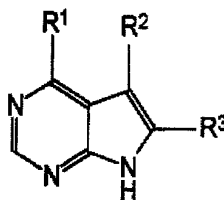
РСТ/IB00/01742, 23.11.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO01/042246, 14.06.2001

(54) ПИРОЛО/2,3-д/ПИРИМИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която R¹, R² и R³ имат посочените в описанието значения. Те са инхибитори на ензимните протеинкинази като Janus kinase 3 и поради това са приложими като имунодепресантни средства при органна трансплантация, ксенотрансплантация, лупус, мултипла склероза, ревматоиден артрит, псориазис, диабет тип I и усложнения от диабет, рак, астма, атопичен дерматит, автоимунни тироидни нарушения, улцеративен колит, болестта на Крон, болестта на Алцхаймер, левкемия и други автоимунни заболявания.

25 претенции

BG 65821 B1

(54) ПИРОЛО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до пироло[2,3-d]пиримидинови съединения, които са инхибитори на протеин кинази като ензима Janus Kinase 3 (по-нататък означен като JAK3) и като такива са полезни лекарства като имунодепресанти при органна трансплантация, ксенотрансплантация, лупус, мултиплетна склероза, ревматоиден артрит, псориаза, тип 1 диабет и усложнения от диабет, рак, астма, atopичен дерматит, автоимунни тироидни нарушения, улцеративен колит, болестта на Crohn, болестта на Alzheimer, левкемия и други показания, където е желателно потискане на имунната система.

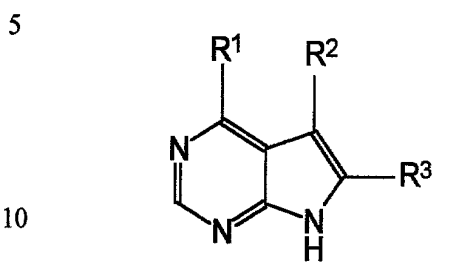
Изобретението се отнася също до метод на използване на такива съединения при лечението на горните болести при бозайник, по-специално човек, и до фармацевтични състави използвани за целта.

Предшествващо състояние на техниката

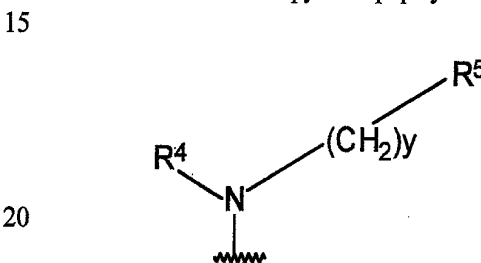
JAK3 е член на Janus фамилията на протеин киназите. При все че другите членове на тази фамилия се експресират практически от всички тъкани, експресията на JAK3 е ограничена до хемопоетичните клетки. Това съвпада с неговата съществена роля в сигнализиране чрез рецепторите на IL-2, IL-4, IL-9 и IL-15 чрез нековалентно свързване на JAK3 с гама веригата, обща за тези многоверижни рецептори. XSCID пациенти са идентифицирани със силно намалени нива на JAK3 протеин или с генетични дефекти в общата гама верига, подсказващо, че имунодепресията е в резултат от блокиране на сигнализирането през JAK3 пътеката. Изследвания при животни са подсказали, че JAK3 играе не само критична роля в В и Т лимфоцитното матуриране, но че JAK3 е поначало необходим за поддържане на Т клетъчната функция. Модулирането на имунната активност чрез този нов механизъм може да се окаже полезен при лечението на Т клетъчни пролиферативни нарушения като отхвърляне на трансплантат и автоимунни болести.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до съединение с формула



или негова фармацевтично приемлива сол, в която R¹ означава група с формулата



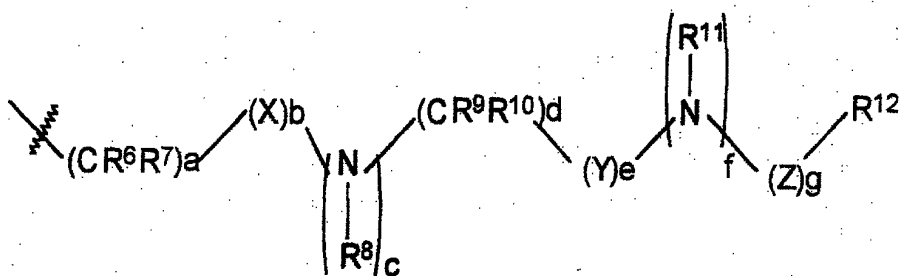
в която у означава 0, 1 или 2;

R⁴ е избран от групата, състояща се от водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкилсулфонил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, в които алкиловата, алкениловата и алкиниловите групи са евентуално заместени с деутериум, хидрокси, amino, трифлуорометил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкиламино, (C₁₋₆ алкил)₂амино, циано, нитро, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил или C₁₋₆ ациламино; или R⁴ е C₃₋₁₀ циклоалкил, където циклоалкиловата група е евентуално заместена с деутерий, хидрокси, amino, трифлуорометил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ ациламино, C₁₋₆ алкиламино, (C₁₋₆ алкил)₂амино, циано, цианоC₁₋₆ алкил, трифлуорометилC₁₋₆ алкил, нитро, нитроC₁₋₆ алкил или C₁₋₆ ациламино;

R⁵ означава пиперидинил, заместен с една до пет карбокси, циано, amino, деутериум, хидрокси, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, хало, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ алкиламино, aminoC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-CO-NH, C₁₋₆ алкиламино-CO-, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ алкиламино, aminoC₁₋₆ алкил, хидроксиC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ ацилоксиC₁₋₆ алкил, нитро, цианоC₁₋₆ алкил, халоC₁₋₆ алкил, нитроC₁₋₆ алкил, трифлуорометил, трифлуорометилC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ ациламино, C₁₋₆ ациламиноC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкоксиC₁₋₆ ациламино, aminoC₁₋₆ ацил, aminoC₁₋₆ ацилC₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкиламиноC₁₋₆ ацил, (C₁₋₆ алкил)₂ами-

но C_{1-6} ацил, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил- $S(O)_m$, $R^{15}R^{16}N-S(O)_m$, $R^{15}R^{16}N-S(O)_m C_{1-6}$ алкил, $R^{15}S(O)_m R^{16}N$, $R^{15}S(O)_m R^{16}NC_{1-6}$

алкил, в които m означава 0, 1 или 2 и R^{15} и R^{16} са всеки от тях независимо избран от водород или C_{1-6} алкил или група с формулата:



в която a означава 0, 1, 2, 3 или 4;

b , c , e , f и g всеки от тях означава независимо 0 или 1;

d означава 0, 1, 2 или 3;

X е $S(O)_n$, където n е 0, 1 или 2; кислород, карбонил или $-C(=N-$ циано)-;

Y е $S(O)_n$, където n е 0, 1 или 2; или карбонил и

Z означава карбонил, $C(O)O-$, $C(O)NR$ или $S(O)_n$, където n е 0, 1 или 2;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} всеки от тях означава независимо водород или C_{1-6} алкил евентуално заместен с деутерий, хидрокси, amino, трифлуорометил, C_{1-6} ацилокси, C_{1-6} ациламино, C_{1-6} алкиламино, $(C_{1-6}$ алкил)₂амино, циано, циано C_{1-6} алкил, трифлуорометил C_{1-6} алкил, нитро, нитро C_{1-6} алкил или C_{1-6} ациламино;

R^{12} означава карбокси, циано, amino, оксо, деутерий, хидрокси, трифлуорометил, C_{1-6} алкил, трифлуорометил C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, халоген, C_{1-6} ацил, C_{1-6} алкиламино, $(C_{1-6}$ алкил)₂амино, amino C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- $CO-NH$, C_{1-6} алкиламино- $CO-$, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкиламино, хидрокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} ацилокси C_{1-6} алкил, нитро, циано C_{1-6} алкил, халоген C_{1-6} алкил, нитро C_{1-6} алкил, трифлуорометил, трифлуорометил C_{1-6} алкил, C_{1-6} ациламино, C_{1-6} ациламино C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси C_{1-6} ациламино, amino C_{1-6} ацил, amino C_{1-6} ацил C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино C_{1-6} ацил, $(C_{1-6}$ алкил)₂амино C_{1-6} ацил, $R^{15}R^{16}N-CO-O-$, $R^{15}R^{16}N-CO-C_{1-6}$ алкил, $R^{15}-C(O)NH$, $R^{15}OC(O)NH$, $R^{15}NHC(O)NH$, C_{1-6} алкил- $S(O)_m$, C_{1-6} алкил- $S(O)_m-C_{1-6}$ алкил, $R^{15}R^{16}N-S(O)_m$, $R^{15}R^{16}N-S(O)_m C_{1-6}$ алкил, $R^{15}S(O)_m R^{16}N$, $R^{15}S(O)_m R^{16}NC_{1-6}$ алкил, в които m означава 0, 1 или 2 и R^{15} и R^{16} са всеки от тях независимо водород или C_{1-6} алкил;

Изобретението се отнася също до фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли на съединенията с формула I. Киселините, които се използват за получаването на фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли на гореспоменатите базови съединения от изобретението са тези, които образуват нетоксични присъединителни соли, т.е. соли, съдържащи фармакологично приемливи аниони, като хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, нитрат, сулфат, бисулфат, фосфат, кисел фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кисел цитрат, тартарат, битартарат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, захарат, бензоат, метансулфонат, етансулфонат, бензенсулфонат, *p*-толуенсулфонат и памоат, (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоатни) соли.

Изобретението се отнася също до присъединителни соли с бази на съединенията с формула I. Химическите бази, които могат да се използват като реактиви за получаването на фармацевтично приемливи присъединителни с бази съединения на кисели по естество съединенията с формула I, са тези, които образуват нетоксични базови соли с съединенията. Такива нетоксични присъединителни с бази соли включват, без да са ограничени до тях, производните с такива фармакологично приемливи катиони като катионите на алкалните метали (например калиев и натриев) и на алкалоземните метали (например калций и магнезий), амониев или водноразтворими присъединителни с амин соли като *N*-метилглюкамид-(меглумин) и нисши алканамоиеви и други алкални соли на фармацевтично приемливи органични амини.

Терминът "алкил", използван тук, освен ако е казано друго, включва наситени моновалентни въглеродородни радикали, притежаващи прави или разклонени групи или комбинация от

такива.

Терминът “алкокси”, използван тук, означава О-алкилови групи, в които “алкил” има посочените по-горе значения.

Терминът “халоген”, използван тук, освен ако е казано друго, включва флуор, хлор, бром или йод.

Съединенията от изобретението могат да съдържат двойни връзки. Когато има такива връзки съединенията от изобретението съществуват в цис- и транс-конфигурация или като смеси от тях.

Освен ако е казано друго, алкиловите или алкенилови групи, както и алкиловите части в други групи (например алкокси) могат да бъдат линейни или разклонени, могат да бъдат също и циклични (например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или циклохептил) или да са линейни или разклонени и да съдържат циклични части. Освен ако е казано друго, халоген означава флуор, хлор, бром или йод.

$C_{2,9}$ хетероциклоалкил, използван тук, означава пиролидинил, тетраhydroфуранил, дихydroфуранил, тетраhydroпиранил, пиранил, тиопиранил, азиридирил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетраhydroтиазин-2-ил, 1,3-тетраhydroтиазин-3-ил, тетраhydroтиазинил, морфолинил, 1,2-тетраhydroдiazин-2-ил, 1,3-тетраhydrodiazин-1-ил, тетраhydroазепинил, пиперазинил, хроманил и т.н. Специалист от областта знае, че връзката между тези $C_{2,9}$ хетероциклоалкилови пръстени е през въглерод или sp^3 хибридизиран азотен хетероатом.

$C_{2,9}$ хетероарил, когато се използва тук, се отнася до фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиролил, тиазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, цинолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дихидро-5H-[1]пиридинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетраhydro-хинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтелил,

изотианафтелил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензоксазинил и т.н. За специалист от областта е ясно, че връзката на тези $C_{2,9}$ хетероциклоалкилови пръстени е през въглероден атом или sp^3 хибридизиран азотен хетероатом.

Използваният тук C_{6-10} арил се отнася до фенил или нафтил.

Съединенията с формула (I) могат да се прилагат във фармацевтично приемлива форма било самостоятелно или в комбинация с едно или повече допълнителни средства, които модулират имунната система на бозайника, или с противовъзпалителни средства. Тези средства включват, без да се ограничава до тях, циклоспорин А (например Sandimmune® или Neoral®, рапамицин, FK-506 (такролимус), лефлуномид, деоксиспергуалин, микофенолат (например Callcept®), азатиоприн (например Imuran®), даклизумаб (например Zenarax®), ОКТЗ (например Orthocolone®), AtGam, аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам и противовъзпалителни стероиди (например преднизолон или дексаметазон). Тези средства могат да се прилагат като част от една и съща или като разделна дозираща форма, по същия или по друг начин на приложение и по същата или по различна схема на прием, в съответствие със стандартната фармацевтична практика.

Съединенията от изобретението включват всички присъщи изомери (например цис- и транс-изомери). Съединенията от изобретението имат асиметрични центрове и поради това съществуват в различни енантиомерни и диастереомерни форми. Изобретението се отнася до използването на всички тези оптични изомери и стереомери на съединенията от изобретението и на смеси от тях, и до всички фармацевтични състави и методи на лечение, които ги използват или съдържат. В този аспект, изобретението включва и двете E и Z конфигурации. Съединенията с формула I могат също да съществуват като тавтомери. Изобретението се отнася до използването на всички тези тавтомери и смеси от тях.

Изобретението включва също фармацевтични състави, съдържащи пролекарства на съединения с формула I. То включва също и из-

ползването на съединенията за производство на медикаменти за лечение или предпазване от нарушения, които могат да бъдат лекувани или предотвратени чрез инхибиране на протеинкинази, като ензима на Janus Kinase 3. Съединения с формула I, притежаващи свободна amino, хидрокси или карбоксилна група, могат да се превърнат в пролекарства. Пролекарствата включват съединения, в които аминокиселинен остатък или полипептидна верига от два или повече (например два, три или четири) аминокиселинни остатъка са ковалентно свързани чрез пептидни връзки към свободни amino, хидрокси или карбоксилни киселинни групи на съединение с формула I. Аминокиселинните остатъци включват 20 природно срещащи се аминокиселини, обикновено означавани с трибуквени символи и също включват 4-хидроксипролин, хидроксилизин, демозин, изодемозин, 3-метилхистидин, норвлин, бета-аланин, гама-аминомаслена киселина, цитрулин, хомоцистеин, хомосерин, орнитин и метиоин сулфон. Пролекарствата също включват съединения, при които карбонати, карбамати, амиди и алкилови естери са ковалентно свързани към горните заместители на формула I през карбонилния въглерод на странична верига на пролекарството.

Предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е карбонил; c е 0; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е карбонил; c е 0; d е 1, e е 0; f е 0 и g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е -C(=N=циано); c е 1; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 0, c е 0; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 1 и Z означава -C(O)-O-

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; n означава 2; c е 0; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; n означава 2; c е 0; d е 2, e е 0; f е 1 и g е 1 и Z означава карбонил.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; n означава 2; c е 0; d е 2, e е 0; f е 1 и

g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е карбонил; c е 1; d е 0, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 0 и g е 0.

Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; n означава 2; c е 1; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 0.

10 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 1; b означава 1, X е карбонил; c е 1; d е 0, e е 0; f е 0 и g е 0.

15 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; c е 0; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 0 и g е 0.

20 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е S(O)_n; c е 0; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 1 и g е 0.

25 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е кислород; c е 0; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 1 и g е 0.

30 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е кислород; c е 0; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 0 и g е 0.

35 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е карбонил; c е 1; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 0 и g е 0.

40 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които а означава 0; b означава 1, X е карбонил; c е 1; d е 1, e е 1; Y означава S(O)_n; n означава 2; f е 1 и g е 0.

45 Други предпочитани съединения с формула I са тези, в които R¹² означава циано, трифлуорометил, C₁₋₆ алкил, трифлуорометил C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкиламино, (C₁₋₆ алкил)₂амино, C₂₋₆ алкинил, циано C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкил S(O)_m, в която m означава 0, 1 или 2.

По-конкретно предпочитани съединения с формула I включват тези, избрани от групата:

метил-[4-метил-1-(пропан-1-сулфонил)-пиперидин-3-ил]-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин;

метилов естер на 4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

3,3,3-трифлуоро-1-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

диметиламид на 4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-a]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

3-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксопропионитрил;

3,3,3-трифлуоро-1-{4-метил-3-[метил-(5-метил-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

1-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-бут-3-ин-1-он;

1-{3-[(5-флуоро-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

1-{3-[(5-флуоро-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-метил-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он.

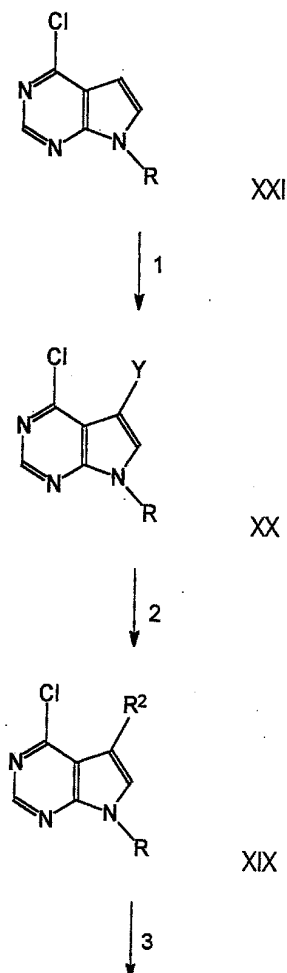
Изобретението се отнася също така до използване на съединение с формула I или негова

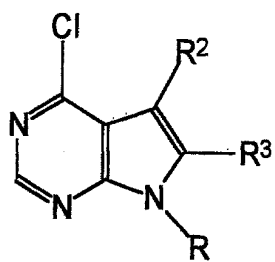
фармацевтично приемлива сол за получаване на медикамент за инхибиране на протеин тирозин кинази или Janus Kinase 3 (JAK3) в бозайник, включително човек.

Изобретението се отнася също така до използване на съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол за получаване на медикамент за лечение или предпазване от нарушения или състояние, избрано от отхвърляне на органен трансплантат, ксенотрансплантация, лупус, мултипла склероза, ревматоиден артрит, псориаза, тип I диабет и усложнения от диабет, рак, астма, атопичен дерматит, автоимунни тироидни нарушения, улцеративен колит, болестта на Crohn, болестта на Alzheimer, левкемия и други автоимунни болести в бозайник, включително човек.

Следните схеми на взаимодействие илюстрират получаването на съединения от изобретението. Освен ако е казано друго, R², R³, R⁴ и R⁵ в схемите и описанието към тях имат посочените по-горе значения.

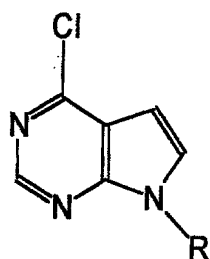
Получаване А





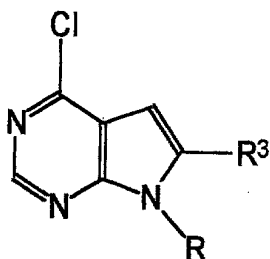
XVI

Получаване В



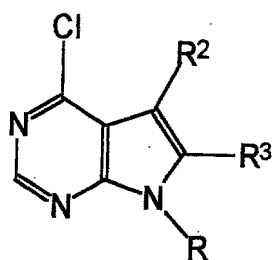
XXI

1



XXII

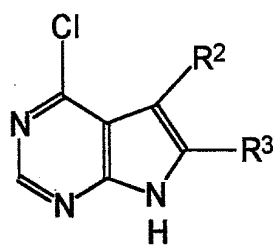
2



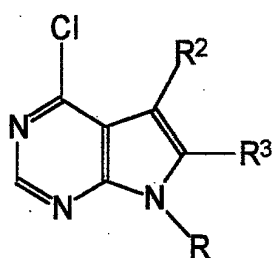
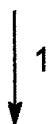
XVI

Схема 1

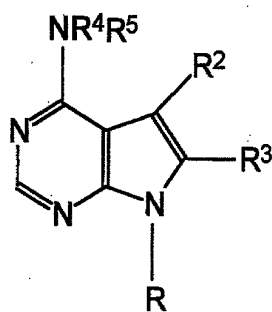
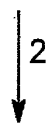
65821 B1



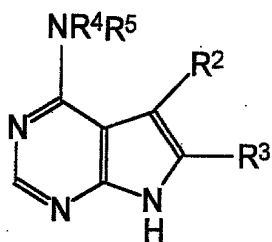
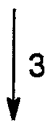
XVII



XVI

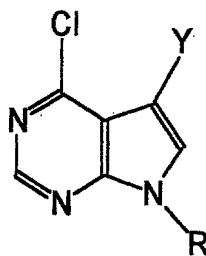


XV

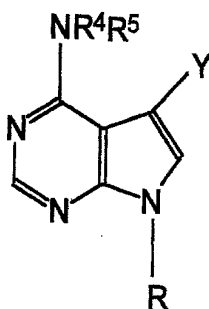
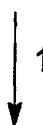


I

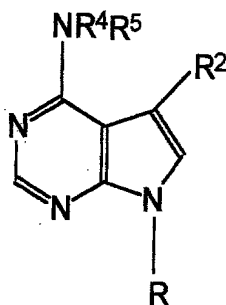
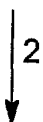
Схема 2



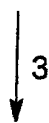
XX

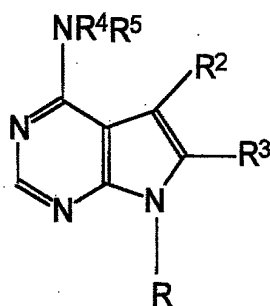


XXIV



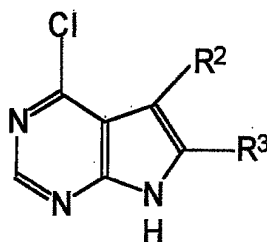
XXIII



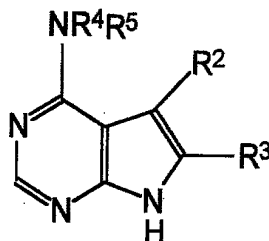
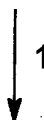


XV

Схема 3



XVII



I

При реакция 1 на получаване А 4-хлоро-
 пироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XXI, в която R означава водород или защитна група като бензенсулфонил или бензил, се превръща в 4-хлоро-5-халогенпироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XX, в което Y е хлор, бром или йод, чрез взаимодействие на XXI с N-хлоросукцинимид, N-бромосукцинимид или N-йодосукцинимид. Реакционната смес се нагрява до кипене в хлороформ за време от около 1 h до около 3 h, с предпочитане около 1 h. Алтернативно при реакция 1 на получаване А, 4-хлоро-5-халогенпироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XXI, в което R означава водород, се превръща в съответния 4-хлоро-5-нитропироло[2,3-d]пиримидин с формула XX, в което Y е нитро група, чрез

35
 40
 45
 взаимодействие на XXI с азотна киселина в сярна киселина при температура между около -10°C до около 10°C , с предпочитане около 0°C , за време между около 5 min до около 15 min, с предпочитане около 10 min. Съединението с формула XXI, в което Y е нитро група, се превръща в съответния 4-хлоро-5-аминопироло[2,3-d]пиримидин с формула XX, в която Y е амино група, чрез взаимодействие на XXI при различни условия, известни на специалистите от областта като паладиева хидрогенолиза или калаен(IV)хлорид и хлороводородна киселина.

При реакция 2 от получаване А 4-хлоро-5-нитропироло[2,3-d]пиримидин с формула XX, в което R означава водород, се превръща в съответното съединение с формула XIX, в която R² означава C₁₋₆ алкил или бензил, чрез взаимо-

действие на XX с N-бутиллитий при температура от около -78°C , и реагиране на така полученото дианионово междинно съединение с алкилхалогенид или бензилхалогенид при температура между около -78°C до стайна температура, с предпочитание стайна температура. Алтернативно така образувания дианион взаимодействва с молекулен кислород, за да се образува съответния 4-хлоро-5-хидроксипироло[2,3-d]пиримидин с формула XIX, в което R^2 означава хидрокси група. Съединението с формула XX, в което Y е бром или йод и R е бензенсулфонат, се превръща в съединение с формула XIX, в което R^2 означава C_{6-12} арил или винил, чрез взаимодействие на XX с N-бутиллитий при температура около -78°C . Образуваното така органоцинково междинно съединение след това реагира с арилйодид или винилйодид в присъствието на каталитично количество палადий. Реакционната смес се бърка при температура между около 50°C до около 80°C , с предпочитание около 70°C , за време между около 1 h или около 3 h, с предпочитание около 1 h.

При реакция 3 на получаване A съединението с формула XIX се превръща в съответното съединение с формула XVI чрез взаимодействие на XIX с N-бутиллитий, литиев диизопропиламид или натриев хидрид, при температура от около -78°C , в присъствието на полярен апротонен разтворител като тетраhydroфуран. Така образуваното анионно междинно съединение по-нататък взаимодействва с (a) алкилхалогенид или бензилхалогенид при температура между около -78°C до стайна температура, с предпочитание -78°C , в което R^3 означава алкил или бензил; (b) алдехид или кетон, при температура между около -78°C до стайна температура, с предпочитание -78°C , където R^3 означава алкокси група; и (c) цинков хлорид, при температура между около -78°C до стайна температура, с предпочитание -78°C , и съответното така образувано органоцинково междинно съединение след това взаимодействва с арилйодид или винилйодид в присъствието на каталитично количество паладий. Получената реакционна смес се бърка при температура между около 50°C и около 80°C , с предпочитание около 70°C , за време между около 1 h и около 3 h, с предпочитание около 1 h. Алтернативно така образувания анион взаимодействва с молекулен кислород, за да образува

съответното 4-хлоро-6-хидроксипироло[2,3-d]пиримидин с формула XVI, в което R^3 означава хидрокси група.

При реакция 1 на получаване B 4-хлоропироло[2,3-d]пиримидин с формула XXI се превръща в съответното съединение с формула XXII, съгласно описания по-горе метод при реакция 3 на получаване A.

При реакция 2 на получаване B съединението с формула XXII се превръща в съответното съединение с формула XVI, съгласно описания по-горе метод при реакции 1 и 2 на получаване A.

В реакция 1 на схема 1, 4-хлоропироло[2,3-d]пиримидин с формула XVII, се превръща в съответното съединение с формула XVI, в което R е бензенсулфонил или бензил, чрез взаимодействие на XVII с бензенсулфонил хлорид, бензилхлорид или бензилбромид в присъствието на база като натриев хидрид или калиев карбонат, и полярен апротонен разтворител като диметилформамид и тетраhydroфуран. Реакционната смес се бърка при температура между около 0°C и около 70°C , с предпочитание около 30°C за време между около 1 h и около 3 h, с предпочитание около 2 h.

При реакция 2 на схема 1, 4-хлоропироло[2,3-d]пиримидин с формула XVI се превръща в съответното 4-аминопироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XV чрез купелуване на XVI с амин с формула HNR^4R^5 . Реакцията се провежда в алкохолен разтворител като трет.-бутанол, метанол или етанол или висококипящи органични разтворители като диметилформамид, триетиламин, 1,4-диоксан или 1,2-дихлороетан при температура между около 60°C и около 120°C , с предпочитание около 80°C за време между около 2 h и около 48 h, с предпочитание около 16 h. Когато R^5 означава азотсъдържащ се в хетероциклоалкилова група, всеки азот трябва да се защити чрез защитна група като бензилова група. Отстраняване на R^5 защитната група се провежда при условия, които са подходящи за използване при конкретната защитна група и които няма да засегнат R защитната група при пироло[2,3-d]пиримидиновия пръстен. Отстраняване на R^5 защитната група, когато е бензилова, се провежда в алкохолен разтворител като етанол в присъствието на водород и катализатор като паладиев хидроксид

върху въглен. Така образуваната R⁵ азотсъдържаща хетероциклоалкилова група може по-нататък да взаимодейства с различни електрофили с формула II. За образуването на уреа, електрофили с формула II като изоцианати, карбамати и карбамоил хлориди взаимодействат с R⁵ азота на хетероалкиловата група в разтворител като ацетонитрил или диметилформамид, в присъствието на база като натриев или калиев карбонат, при температура между около 20°C и около 100°C за време между около 24 h и около 72 h. За образуване на амид и сулфонамид, електрофили с формула II, като ацилхлориди и сулфонилхлориди, взаимодействат с R⁵ азота на хетероалкиловата група в разтворител като метиленхлорид в присъствието на база като пиридин при стайна температура за време около 12 h до около 24 h. Образуването на амид може също да се проведе чрез взаимодействие на карбоксилна киселина с хетероалкилова група в присъствието на карбодиимид като 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид в разтворител като метиленхлорид при стайна температура за 12-24 h. За образуването на алкил, електрофили с формула II като алфа, бета-ненаситени амиди, киселини, нитрили, естери и алфа-халоген амиди, взаимодействат с R⁵ азота на хетероалкиловата група в разтворител като метанол при стайна температура за период от време между около 12 h и около 18 h. Образуването на алкил може също да се проведе чрез взаимодействие на алдехиди с хетероалкилова група в присъствието на редуциращо средство като натриев цианоборохидрид, в разтворител като метанол, при стайна температура за време между около 12 h до 18 h.

В реакция 3 на схема 1, отстраняването на защитната група от съединение с формула XV, в което R означава бензенсулфонил, за да даде съответното съединение с формула I, се провежда чрез взаимодействие на XV с алкална база като натриев хидроксид или калиев хидроксид, в алкохол разтворител като метанол или етанол или смесени разтворители като алкохол/тетрахидрофуран или алкохол/вода. Реакцията се провежда при стайна температура за време между около 15 min до около 1 h, с предпочитание 30 min. Отстраняването на защитната група от съединение с формула XV, където R означава бензил, се провежда чрез третиране на XV с нат-

рий в амоняк при температура около -78°C за време от около 15 min до около 1 h.

При реакция 1 на схема 2, 4-хлоропироло[2,3-d]пиримидиновото съединение с формула XX се превръща в съответното 4-аминопироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XXIV, съгласно метода описан по-горе в реакция 2 на схема 1.

При реакция 2 на схема 2, 4-амино-5-халогенпироло[2,3-d]пиримидиново съединение с формула XXIV, в което R означава бензенсулфонат и Z е бром или йод, се превръща в съответното съединение с формула XXIII чрез взаимодействие на XXIV с (a) арилборна киселина, когато R² е арил в апротонен разтворител като тетраhydroфуран или диоксан, в присъствието на каталитично количество паладий (0) при температура между около 50°C и около 100°C, с предпочитание около 70°C, за време между около 2 h и около 48 h, с предпочитание около 12 h; (b) алкини, когато R² е алкинил, в присъствието на каталитично количество мед (I) йодид и паладий (0) и полярен разтворител като диметилформамид при стайна температура, за време между 1 h и около 5 h, с предпочитание около 3 h и (c) алкени или стирени, когато R² е винил или стиренил, в присъствието на каталитично количество паладий в диметилформамид, диоксан или тетраhydroфуран при температура между около 80°C и около 100°C, с предпочитание около 100°C, за време между около 2 h и около 48 h, с предпочитание около 48 h.

При реакция 3 на схема 2, съединението с формула XXIII се превръща в съответното съединение с формула XV, съгласно метода, описан по-горе при реакция 3 на получаване А.

При реакция 1 на схема 3, съединението с формула XVII се превръща в съответното съединение с формула I, съгласно метода, описан по-горе при реакция 2 на схема 1.

Съединенията от изобретението, които са алкални по характер, са способни да образуват много различни соли с различни неорганични и органични киселини. Въпреки че тези соли трябва да са фармацевтично приемливи за прилагане към животни, често в практиката е желателно първоначално съединението да се изолира от реакционната смес като фармацевтично неприемлива сол и след това да се превърне обратно в свободно базово съединение, чрез въздействие

с алкален реактив и след това свободната база да се превърне във фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол. Присъединителните с киселина соли на базовото съединение от изобретението се получават лесно чрез въздействие върху базовото съединение с практически еквивалентно количество от подбраната минерална или органична киселина в среда на воден разтворител или в подходящ органичен разтворител като метанол или етанол. След внимателно изпаряване на разтворителя се получава лесно желаната твърда сол. Желаната киселинна сол може също да се утаи от разтвора на свободната база в органичен разтворител чрез прибавяне към разтвора на подходяща минерална или органична киселина.

Съединенията от изобретението, които са киселинни по характер, са способни да образуват алкални соли с различни фармацевтично приемливи катиони. Примери на такива соли включват алкалнометални или соли на алкалоземните метали соли и по-специално натриевата и калиевата соли. Всички тези соли се получават по обичайни начини. Химическите основи, които се използват като реактиви за получаването на фармацевтично приемливи базови соли от изобретението са тези, които образуват нетоксични базови соли с киселинните съединения от изобретението. Такива нетоксични базови соли включват получените от такива фармацевтично приемливи катиони като натрий, калий, калций, магнезий и т.н. Тези соли могат лесно да се получат чрез въздействие на съответните киселинни съединения с воден разтвор съдържащ желаните фармакологично приемливи катиони и след това изпаряване на получения разтвор до сухо, с предпочитание под вакуум. Алтернативно, те могат също да се получат чрез смесване на нисши алканолни разтвори на киселинните съединения и на желания алкалнометален алкоксид и след това изпаряване на получения разтвор до сухо по същия начин както по-горе. Във всеки от случаите се използват предимно стехиометрични количества от реактивите с оглед да се осигури цялостно протичане на реакцията и максимални добиви от желания краен продукт.

Съставите от настоящото изобретение могат да се формулират по обичаен начин като се използва едни или повече фармацевтично приемливи носители. Така активните съединения от

изобретението могат да се формулират за орално, чрез устната кухина, интраназално, парентерално (например венозно, мускулно или подкожно) или ректално приложение или под форма, подходяща за инхалиране или впръскване. Активните съединения от изобретението могат също да се формулират за забавено отдаване на активното вещество.

За орално приложение, фармацевтичните състави могат да бъдат примерно под формата на таблетки или капсули, получени по обичайни начини с фармацевтично приемливи пълнители като свързващи средства (например прежелатинизирано царевично нишесте, поливинилпиролон или хидроксипропил метил целулоза); пълнители (например лактоза, микрокристална целулоза или калциев фосфат); смазващи вещества (например магнезиев стеарат, талк или силициев диоксид); дезинтегратори (например царевично нишесте или натриев нишестен гликолат) или омокрящи средства (например натриев лаурил сулфат). Таблетките могат да са покрити по известни в областта методи. Течни препарати за орално приложение могат да бъдат под формата на примерно разтвори, сиропи или суспензии, или те могат да са сухи продукти за разреждане с вода или друг подходящ носител преди употреба. Такива течни препарати могат да се получат чрез обичайни средства с фармацевтично приемливи добавки като суспендиращи средства (например сорбитолен сироп, метилцелулоза или хидрирани ядливи масла); емулгиращи средства (например лецитин или акация); неводни носители (например бадемово масло, мастни естери или етилов алкохол) и консерванти (например метил или пропил р-хидроксibenзоати или сорбинова киселина).

За приложение през устната кухина съставът може да е под формата на таблетки или лозенджи, формулирани по обичайния начин.

Активните съединения от изобретението могат да се формулират за парентерално приложение чрез инжектиране, включително използване на обичайни техники на катетеризиране или инфузиране. Формулировките за инжектиране могат да бъдат в отделни дози, например в ампули, или в контейнери, съдържащи множество дози, с прибавени консерванти. Съставите могат да бъдат под форми на суспензии, разтвори или емулсии в маслени или водни носители.

ли и могат да съдържат формулиращи средства като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно, активната съставка може да е прахообразна за разреждане с подходящ носител преди употреба, например стерилна свободна от пироген вода.

Активните съединения от изобретението могат също да се формулират в ректални състави като супозитории или клизми със забавено действие, например съдържащи обичайни основи за супозитории като какаово масло или други глицериди.

За интраназално приложение или приложение чрез инхалиране активните съединения от изобретението са под формата на разтвори или суспензии в контейнер с помпа за изпръскване, която се притиска или изпомпва от пациента или като аерозол, получаван от контейнер под налягане или от небулизатор, при използване на подходящо летливо вещество, например дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. При аерозол под налягане може да има осигурено дозиращо устройство чрез клапа, което да осигурява отмерено количество. Контейнерът под налягане или небулизаторът могат да съдържат разтвор или суспензия от активното съединение. Капсули и патронажи (направени примерно от желатин) за използване в инхалатор или инсуфлатор, могат да се формулират като съдържат прахова смес от съединението от изобретението и подходяща прахообразна основа като лактоза или нишесте.

Предложената доза от активни вещества от изобретението за орално, парентерално или приложение чрез устата за среден възрастен човек за лечение на състоянията цитирани по-горе (например ревматоиден артрит) е 0.1 до 1000 mg от активната съставка за единична доза, която може да се прилага примерно 1 до 4 пъти на ден.

Аерозолните формулировки за лечение на състояния показани по-горе (например астма) при среден възрастен човек с предпочитание са така устроени, че една отмерена доза да се получава при едно впръскване от аерозола и тя да съдържа 20 до 1000 mcg от съединение от изобретението. Средната дневна доза с аерозола ще е в границите от 0.1 до 1000 mg. Приложението може да е няколко пъти в деня, например

2, 3, 4 или 8 пъти, давайки примерно 1, 2 или 3 дози всеки път.

Съединение с формула (I), прилагано във фармацевтично приемлива форма, било самостоятелно или в комбинация с едно или повече допълнителни средства, които модулират бозайниковата имунна система или с противовъзпалителни средства, могат да бъдат, без да се ограничава до тях, циклоспорин А (например Sandimmune® или Neoral®, рапамицин, FK-506 (такролимус), лефлуномид, деоксиспергуалин, микофенолат (например Cellcept®), азатиоприн (например Imuran®), даклизумаб (например Zenapax®), ОКТЗ (например Orthocolone®), AtGam, аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам и противовъзпалителни стероиди (например преднизолон или дексаметазон). Тези средства могат да се прилагат като част от една и съща или като разделна дозираща форма, по същия или по друг начин на приложение и по същата или по различна схема на прием, в съответствие със стандартната фармацевтична практика.

FK-506 (такролимус) се дава орално 0.10-0.15 mg/kg телесно тегло на всеки 12 h в първите 48 h следоперативно. Дозите се проследяват чрез нивата на такролимуса в серума.

Циклоспорин А (Sandimmune орална или венозна формулировка, или Neoral®, орален разтвор или капсули) се дават орално в доза 5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 h в първите 48 h следоперативно. Дозата се проследява чрез нивата на циклоспорин А в кръвта.

Активните средства могат да се формулират за забавено отдаване съгласно добре известни за специалистите от областта методи. Примери на такива формулировки могат да се намерят в US 3 538 214, US 4 060 598, US 4 173 626, US 3 119 742 и US 3 492 397.

Способността на съединенията с формула I или на техните фармацевтично приемливи соли да инхибират Janus Kinase 3 и следователно да показват ефективността си за лечение на нарушения или състояния, характеризирани се с Janus Kinase 3 е показано със следните *in vitro* изпитания.

Биологични изпитания

ЈАК3 киназното изпитание използва протеин, експресиран в бакуловирус инфективни SF9 клетки (слят протеин на GST и катали-

тичния домен на човешки JAK3), пречистени чрез афинитетна хроматография върху глутатион-Sephарозе. Субстратът за реакцията е полиглутаминова киселина - тирозин (PGT (4:1), Sigma catalog #P0275), покрити върху Nunc Maxi Sorp плаки при 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ за една нощ при 37°C. На сутринта след покриването плаките се промиват три пъти и се прибавя JAK3 към кладенчетата, съдържащи 100 μl киназен буфер (50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl_2) + 0.2 μM ATP + 1 mM Na ортованадат). Реакцията протича за 30 min при стайна температура и плаките се промиват още три пъти. Нивото на фосфорилиран тирозин в дадено кладенче се определя количествено чрез стандартно ELISA изпитание като се използва анти-фосфатокирозин антитяло (ICN PY20, cat. #69-151-1).

Инхибиране на човешки IL-2 зависеща T-клетъчна бласт пролиферация

Тези изпитания измерват инхибиращия ефект на съединенията върху IL-2 зависеща T-клетъчна бласт пролиферация *in vitro*. Тъй като сигнализирането чрез IL-2 рецептора изисква JAK3, клетъчно активни инхибитори на JAK3 би трябвало да инхибират IL-2 зависещата T-клетъчна бласт пролиферация.

Клетките за това изпитание се изолират от прясна човешка кръв. След отделянето на мононуклеарните клетки като се използва Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma # A7054), първични човешки T-клетки се изолират чрез негативна селекция при използване на Lympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat # LK-50T). T-клетки се култивират при 1-2 $\times 10^6/\text{ml}$ в Media (RPMI + 10% топлинно инактивиран зародишен телешки серум) (Hyclone Cat # A-1111-L) + пеницилин /стрептомицин (Gibco)) и въведени за да пролиферират чрез прибавянето на 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PHA (Murex Diagnostics, Cat # HA 16). След 3 дни при 37°C в 5% CO_2 , клетките се промиват 3 пъти в Media, отново се суспендират до плътност 1-2 $\times 10^6$ клетки/ml в Media плюс 100 единици/ml човешки рекомбинантен IL-2 (R&D Systems, Cat # 202-IL). След 1 седмица клетките са IL-2 зависещи и могат да се поддържат до 3 седмици чрез захранване два пъти седмично с равни обеми Media плюс 100 единици/ml IL-2.

Изпитанието за способността на опитните съединения да инхибират IL-2 зависеща T-клетъчна пролиферация, IL-2 зависещи клетки се

промиват 3 пъти, отново се суспендират в среда и след това се поставят върху плака (50 000 клетки/кладенче/0.1 ml) в Flat-bottom 96-кладенчова микротитърна плака (Falcon # 353075). От изходен 10 mM разтвор на изпитваните съединения в DMSO се правят серия двукратни разреждания на съединение като се поставят в трикратно повторение и се започне от 10 μM . След 1 h към всяко опитно кладенче се поставя 10 единици/ml IL-2. След това плаките се инкубират при 37°C в 5% CO_2 , 72 h. След това плаките се пулсират с ^3H -тимидин (0.5 μCi /кладенче) (NEN Cat # NET-027A) и се инкубира още 18 h. Културалните плаки след това се реколтират с 96-кладенчов събирач на добива и се определя количеството на ^3H -тимидин включен в пролиферативните клетки чрез преброяване на Packard Top Count scintillation counter. Данните се анализират чрез отчитане площта на процентното инхибиране на пролиферацията по отношение на концентрацията на изпитваното съединение. От тази площ се определя IC_{50} стойността (μM).

Следващите примери илюстрират получаването на съединенията от изобретението, без да се ограничават от подробности. Точките на топене не са коригирани. ЯМР данни са дадени в части на милион (делта) и се отнасят до деутериев ключов сигнал от пробата разтворител (деутероохлороформ, освен ако е казано друго). Използвани са търговски реактиви, без да се пречистват допълнително. THF означава тетраhydroфуран. DMF е N,N-диметилформамид. Ниско разделителните масови спектри (LRMS) се отчитат или на Hewlett Packard 5989®, използвайки химическа йонизация (амоняк) или на Fisons (или Micro Mass) Atmospheric Pressure Chemical Ionisation (APCI) платформа при използване на 50/50 смес от ацетонитрил/вода с 0.1% мравчена киселина като йонизиращо средство. Стайна или температура на околната среда означава 20-25°C.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

1-(4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил)-етанон

Метод А

(1-бензил-4-метил-пиперидин-3-ил)-метил-амин

Към разтвор на 1-бензил-4-метил-пиперидин-3-он (2.3 g, 11.5 mmol), получен по метода на Iorio, M. A. and Damia, G., *Tetrahedron*, 26, 5519 (1970) и Grieco et al., *Journal of American Chemical Society*, 107, 1768 (1985), (модифициран като се използва 5 % метанол за съразтворител) и двата метода включени тук за справка в своята цялост, в 23 ml 2 M метиламин в тетраhydroфуран се прибавя при бъркане 1.4 ml (23 mmol) оцетна киселина и получената смес се бърка в затворен съд 16 h при стайна температура. Триацетокси натриев борохидрид (4.9 g, 23 mmol) се прибавя и новата смес се бърка при стайна температура в затворен съд 24 h, след това реакцията се прекъсва чрез прибавяне на 1 N натриев хидроксид (50 ml). Реакционната смес след това се екстрахира с 3 x 80 ml етер, събраните етерни екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум до сухо, за да дадат 1.7 g (69 %) от съединението от заглавието като бяло твърдо вещество. LRMS: 219.1 (M+1).

Метод В

(1-бензил-4-метил-пиперидин-3-ил)-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

Разтвор на 4-пироло[2,3-d]пиримидин (2.4 g, 15.9 mmol), получен по метода на Davoll, J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960), включен тук за справка в своята цялост, и съединението от метод А (1.7 g, 7.95 mmol), разтворено в 2 eq триетиламин, се нагряват в затворен съд при 100°C 3 дни. Следва охлаждане до стайна температура и концентриране под вакуум, остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел; 3 % метанол в дихлорометан), за да се получат 1.3 g (50 %) от съединението като безцветно масло. LRMS: 336.1 (M+1).

Метод С

Метил-(4-метил-пиперидин-3-ил)-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

Към съединението от метод В (0.7 g, 2.19 mmol), разтворено в 15 ml етанол, се прибавят 1.5 ml 2 N хлороводородна киселина и реакционната смес се обезгазва чрез пропускане на азот. Към реакционната смес след това се прибавят 0.5 g 20 % паладиев хидроксид върху въглен (50 % вода) (Aldrich) и получената смес се клати (Parr-Shaker) в атмосфера на водород с налягане 50 фунта/инч² при стайна температура за два дни. Реакционната смес се филтрува през

целит и се концентрира под вакуум до сухо, остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел; 5 % метанол в дихлорометан), за да даде 0.48 g (90 %) от съединението от заглавието. LRMS: 246.1 (M + 1).

Метод D

1-(4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил)-етанон

Към разтвор на съединението от метод С (0.03 g, 0.114 mmol), разтворено в 5 ml 10:1 дихлорометан/пиридин при бъркане се прибавя (0.018 g, 0.228 mol ацетилхлорид и получената смес се бърка при стайна температура 18 h. След това реакционната смес се разпределя между дихлорометан и наситен разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира до сухо под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (PTLC) (силикагел; 4 % метанол в дихлорометан) за да даде 0.005 mg (5 %) от съединението от заглавието като безцветно масло. LRMS: 288.1 (M + 1).

Съединенията от заглавията на примери 2-26 се получават по аналогичен на описания в пример 1 метод.

Пример 2

[1-(2-амино-етаносулфонил)-4-метил-пиперидин-3-ил]-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

[1-(2-амино-етаносулфонил)-4-метил-пиперидин-3-ил]-метил-амин. LRMS: 353.

Пример 3

(1-етаносулфонил)-4-метил-пиперидин-3-ил)-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

(1-етаносулфонил-4-метил-пиперидин-3-ил)-метил-амин. LRMS: 338.

Пример 4

[1-(бутан-1-сулфонил)-4-метил-пиперидин-3-ил]-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

[1-(бутан-1-сулфонил)-4-метил-пиперидин-3-ил]-метил-амин. LRMS: 366.

Пример 5

Изобутилов естер на 4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Изобутилов естер на 4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-карбоксилна киселина. LRMS: 346.

- Пример 6
N-(2-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-сульфонил}-этил)-пропионамид
- 5 N-[2-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-сульфонил)-этил]-пропионамид. LRMS: 409.
- Пример 7
Метиллов естер на (2-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-сульфонил}-этил)-карбаминава киселина
- 10 Метиллов естер на [2-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-сульфонил)-этил]-карбаминава киселина. LRMS: 411.
- Пример 8
N-(2-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-сульфонил}-этил)-изобутирамид
- 15 N-[2-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-сульфонил)-этил]-изобутирамид. LRMS: 423.
- Пример 9
(1-метансулфонил-пиперидин-3-ил)-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин
- 20 (1-метансулфонил-пиперидин-3-ил)-метиламин. LRMS: 310.
- Пример 10
(1-етансулфонил-пиперидин-3-ил)-метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин
- 25 (1-етансулфонил-пиперидин-3-ил)-метиламин. LRMS: 324.
- Пример 11
Метил-[1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-3-ил]-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин
- 30 (1-пропилсулфонил-пиперидин-3-ил)-метиламин. LRMS: 338.
- Пример 12
[1-(бутан-1-сульфонил)-пиперидин-3-ил]-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин
- 40 (1-бутилсулфонил-пиперидин-3-ил)-метиламин. LRMS: 352.
- Пример 13
2,2-диметил-N-[2-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-сульфонил}-этил)-пропионамид
- 45 2,2-диметил-N-[2-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-сульфонил)-этил]-пропионамид. LRMS: 437.
- Пример 14
3-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-
- 50 пропионитрил
3-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-сульфонил)-3-оксо-пропионитрил. LRMS: 313.
- Пример 15
Трет.-бутилов естер на (3-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропил)-карбаминава киселина
- Трет.-бутилов естер на [3-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-3-оксопропил]-карбаминава киселина. LRMS: 417.
- Пример 16
Метил-[4-метил-1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-3-ил]-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин
- Метил-[4-метил-1-(пропан-1-сульфонил)-пиперидин-3-ил]-амин. LRMS: 352.
- Пример 17
3-амино-1-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он
- 3-амино-1-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-пропан-1-он. LRMS: 317.
- Пример 18
2-метокси-1-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-етанон
- 2-метокси-1-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-етанон. LRMS: 318.
- Пример 19
2-диметиламино-1-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-етанон
- 2-диметиламино-1-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-етанон. LRMS: 331.
- Пример 20
Трет.-бутилов естер на (3-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропил)-карбаминава киселина
- Трет.-бутилов естер на 3-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-3-оксо-пропил]-карбаминава киселина. LRMS: 417.
- Пример 21
3,3,3-трифлуоро-1-{4-метил-3-[метил-(7H-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он
- 3,3,3-трифлуоро-1-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-пропан-1-он.
- Пример 22

N-(2-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-2-оксо-етил)-ацетамид

N-[2-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-2-оксо-етил]-ацетамид. LRMS: 345.

Пример 23

3-етокси-1-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он

3-етокси-1-(4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-ил)-пропан-1-он. LRMS: 346.

Пример 24

Метиламид на 4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Метиламид на 4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-карбоксилна киселина. LRMS: 303.

Пример 25

Диетиламид на 4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина

Диетиламид на 4-метил-3-метиламино-пиперидин-1-карбоксилна киселина. LRMS: 345.

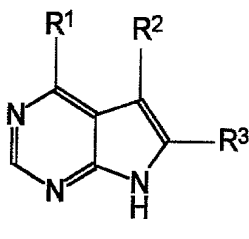
Пример 26

Метил-[4-метил-1-(2-метиламино-етансулфонил)-пиперидин-3-ил]-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин

Метил-[4-метил-1-(2-метиламино-етансулфонил)-пиперидин-3-ил]-амин. LRMS: 367.

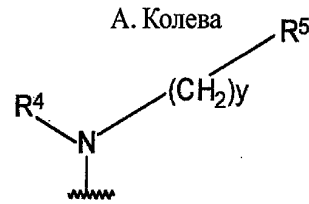
Патентни претенции

1. Съединение с формулата:



или неговата фармацевтично приемлива сол,

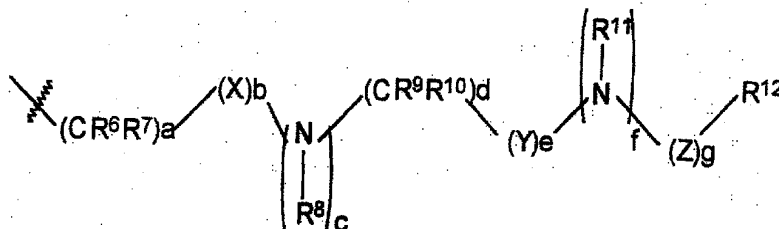
в което R¹ е група с формулата



в която у е 0, 1 или 2;

R⁴ е избран от групата, състояща се от водород, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилсулфонил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, при което алкиловите, алкенилови и алкинилови групи са по избор заместени с деутериум, хидрокси, amino, трифлуорометил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)алкил)₂амино, циано, нитро, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил или (C₁-C₆)ациламино; или R⁴ е (C₃-C₁₀)циклоалкил, където циклоалкиловата група е по избор заместена с деутериум, хидрокси, amino, трифлуорометил, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)ациламино, (C₁-C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)алкил)₂амино, циано, циано(C₁-C₆)алкил, трифлуорометил(C₁-C₆)алкил, нитро, нитро(C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)ациламино;

R⁵ е пиперидинил, заместен с един до пет карбокси, циано, amino, деутерий, хидрокси, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, хало, (C₁-C₆)ацил, (C₁-C₆)алкиламино, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси-CO-NH, (C₁-C₆)алкиламино-CO-, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкиламино, amino(C₁-C₆)алкил, хидрокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)ацилокси(C₁-C₆)алкил, нитро, циано(C₁-C₆)алкил, хало(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, трифлуорометил, трифлуорометил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)ациламино, (C₁-C₆)ациламино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)ациламино, amino(C₁-C₆)ацил, amino(C₁-C₆)ацил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)ацил, ((C₁-C₆)алкил)₂амино(C₁-C₆)ацил, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-, R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-S(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆)алкил, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)алкил, където m е 0, 1 или 2, и R¹⁵ и R¹⁶ са всеки независимо избрани от водород или (C₁-C₆)алкил, или група с формулата:



- в която а е 0, 1, 2, 3 или 4;
 b, c, e, f и g са всеки независимо
 d е 0, 1, 2 или 3;
 Хе S(O)_n, където n е 0, 1 или 2
 карбонил или -C(=N-циано)-;
 Y е S(O)_n, където n е 0, 1
 карбонил; и
 Z е карбонил, C(O)O-, C(O)NR- или S(O)_n,
 където n е 0, 1 или 2;
- R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ са всеки независимо
 мо избрани от групата, състояща се от водород
 или (C₁-C₆)алкил, по избор заместен с деутериум,
 хидрокси, amino, трифлуорометил, (C₁-C₆)
 ацилокси, (C₁-C₆)ациламино, (C₁-C₆)алкиламино,
 ((C₁-C₆)алкил)₂амино, циано, циано(C₁-C₆)алкил,
 трифлуорометил(C₁-C₆)алкил, нитро, нитро(C₁-C₆)
 алкил или (C₁-C₆)ациламино;
- R¹² е карбокси, циано, amino, оксо, деуте-
 рий, хидрокси, трифлуорометил, (C₁-C₆) алкил,
 трифлуорометил(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆) алкокси,
 хало, (C₁-C₆)ацил, (C₁-C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)
 алкил)₂амино, amino(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)
 алкокси-CO-NH, (C₁-C₆)алкиламино-CO-, (C₂-C₆)
 алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкиламино,
 хидрокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)
 алкил, (C₁-C₆)ацилокси(C₁-C₆)алкил, нитро,
 циано(C₁-C₆)алкил, хало(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)
 алкил, трифлуорометил, трифлуорометил(C₁-C₆)
 алкил, (C₁-C₆)ациламино, (C₁-C₆)ациламино(C₁-C₆)
 алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)ациламино,
 amino(C₁-C₆)ацил, amino(C₁-C₆)ацил(C₁-C₆)
 алкил, (C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)ацил, ((C₁-C₆)
 алкил)₂амино(C₁-C₆)ацил, R¹⁵R¹⁶N-CO-O-,
 R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)алкил, R¹⁵C(O)NH,
 R¹⁵OC(O)NH, R¹⁵NHC(O)NH, (C₁-C₆)алкил-
 S(O)_m, (C₁-C₆)алкил-S(O)_m-(C₁-C₆)алкил,
 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m, R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆)алкил,
 R¹⁵S(O)_mR¹⁶N, R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)алкил, където
 m е 0, 1 или 2, и
- R¹⁵ и R¹⁶ са всеки независимо избрани от
 водород или (C₁-C₆)алкил;
- R² и R³ всеки от тях означава независимо
 водород.
2. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 0; d е 0; e е 0; f
 е 0; и g е 0.
3. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 0; d е 1; e е 0; f e
 0 и g е 0.
4. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 1; d е 1; e е 0; f
 0 и g е 0.
5. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е -C(=N-циано)-; c е 1; d е 1; e
 0; f e 0 и g e 0.
6. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 0; c е 0; d е 0; e е 0; f e 0; g e 1; и Z
 е -C(O)-O-.
7. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е S(O)_n; n е 2; c е 0; d e 0; e e 0;
 f e 0; и g e 0.
8. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е S(O)_n; n е 2; c e 0; d e 2; e e 0;
 f e 1; g e 1; и Z е карбонил.
9. Съединение съгласно претенция 1, в кое-
 то а е 0; b е 1; X е S(O)_n; n е 2; c e 0; d e 2; e e 0;
 f e 1; и g e 0.
10. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 1; d e 0; e e
 1; Y е S(O)_n; n е 2; f e 0; и g e 0.
11. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е S(O)_n; n е 2; c e 1; d e 0; e
 e 0; f e 0; и g e 0.
12. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 1; b е 1; X е карбонил; c е 1; d e 0; e e
 0; f e 0 и g e 0.
13. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е S(O)_n; c e 0; d e 1; e e 1; Y
 е S(O)_n; n е 2; f e 0; и g e 0.
14. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е S(O)_n; c e 0; d e 2, 3 или 4;
 e e 1; Y е S(O)_n; n е 2; f e 1; и g e 0.
15. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е кислород; c e 0; d e 2, 3
 или 5; e e 2; Y е S(O)_n; n е 2; f e 1; и g e 0.
16. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е кислород; c e 0; d e 2, 3
 или 4; e e 1; Y е S(O)_n; n е 2; f e 0; и g e 0.
17. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 1; d e 2, 3
 или 4; e e 1; Y е S(O)_n; f e 0; и g e 0.
18. Съединение съгласно претенция 1, в
 което а е 0; b е 1; X е карбонил; c е 1; d e 2, 3
 или 4; e e 1; Y е S(O)_n; n е 2; f e 1; и g e 0.
19. Съединение съгласно претенция 1, в
 което R¹² е циано, трифлуорометил, (C₁-
 C₆)алкил, трифлуорометил(C₁-C₆)алкил, (C₁-
 C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)алкил)₂амино, (C₂-
 C₆)алкинил, циано(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил-
 S(O)_m, където m е 0, 1 или 2.

20. Съединение съгласно претенция 1, което съединение е избрано от групата, състояща се от:

Метил-[4-метил-1-(пропан-1-сулфонил)-пиперидин-3-ил]-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амин;

Метилов естер на 4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

3,3,3-Трифлуоро-1-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

Диметиламид на 4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-карбоксилна киселина;

3-{4-Метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропионитрил;

3,3,3-Трифлуоро-1-{4-метил-3-[метил-(5-метил-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

1-{4-Метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-бут-3-ин-1-он;

1-{3-[(5-Хлоро-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-4-метил-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он;

1-{3-[(5-Флуоро-7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-метил-амино]-4-метил-пиперидин-1-ил}-пропан-1-он.

21. Използване на съединения или фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 1 за производството на медикамент за инхибирането на протеин кинази или Janus Kinase 3 (JAK3) в бозайник, включително човек.

22. Използване на съединения или фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 1, за производството на медикамент за лечение или предпазване от нарушение или състояние, избрано от отхвърляне на органен трансплантат,

ксенотрансплантация, лупус, мултипла склероза, ревматоиден артрит, псориаза, тип I диабет и усложнения от диабет, рак, астма, атопичен дерматит, автоимунни тироидни нарушения, улцеративен колит, болестта на Crohn, болестта на Alzheimer, левкемия и други автоимунни болести в бозайник, включително човек.

23. Използване на съединения или фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 1, за производството на медикамент за инхибирането на протеин кинази или Janus Kinase 3 (JAK3) в бозайник, включително човек, самостоятелно или в комбинация с едно или повече допълнителни средства, които модулират имунната система на бозайник или с противовъзпалителни средства.

24. Използване на съединения или фармацевтично приемлива сол съгласно претенция 1, за производството на медикамент за лечение или предпазване от нарушение или състояние, избрано от отхвърляне на органен трансплантат, ксенотрансплантация, лупус, мултипла склероза, ревматоиден артрит, псориаза, тип I диабет и усложнения от диабет, рак, астма, атопичен дерматит, автоимунни тироидни нарушения, улцеративен колит, болестта на Crohn, болестта на Alzheimer, левкемия и други автоимунни болести в бозайник, включително човек, самостоятелно или в комбинация с едно или повече допълнителни средства, които модулират имунната система на бозайник или с противовъзпалителни средства, ефективни в лечението на такова състояние.

25. Съединение съгласно претенция 20, което съединение е 3-{4-метил-3-[метил-(7Н-пироло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-амино]-пиперидин-1-ил}-3-оксо-пропионитрил, или негова фармацевтично приемлива сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева