

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014130214, 20.12.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.12.2011 EP 11195662.9

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2016 Бюл. № 04

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 23.07.2014(86) Заявка РСТ:  
EP 2012/076371 (20.12.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/092854 (27.06.2013)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

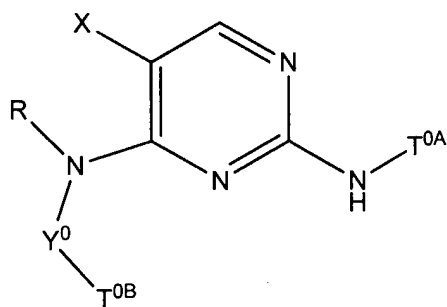
**ЦЕЛЛЬЗОМ ЛИМИТИД (GB)**

(72) Автор(ы):

**ХОБСОН Эндрю (GB),  
ЭДДИСОН Глинн (GB),  
РЭМЗДЕН Найджел (GB),  
ХАРРИСОН Джон (GB)**(54) **ПИРИМИДИН-2,4-ДИАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой H; F; Cl; Br; CN; CH<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; или C(O)NH<sub>2</sub>;R представляет собой H; или C<sub>1-4</sub> алкил, где C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;T<sup>0A</sup> представляет собой фенил, нафтил или ароматический 5-6-членный гетероцикл, или

где  $T^{0A}$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями  $R^1$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген; CN; C(O)OR<sup>2</sup>; OR<sup>2</sup>; C(O)R<sup>2</sup>; C(O)N(R<sup>2a</sup>R<sup>2a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>); S(O)N(R<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; S(O)R<sup>2</sup>; N(R<sup>2</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>); N(R<sup>2</sup>)S(O)N(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>); SR<sup>2</sup>; N(R<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>); NO<sub>2</sub>; OC(O)R<sup>2</sup>; N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2a</sup>; N(R<sup>2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>; N(R<sup>2</sup>)S(O)R<sup>2a</sup>; N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>); N(R<sup>2</sup>)C(O)OR<sup>2a</sup>; OC(O)N(R<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>); T<sup>1</sup>; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; или C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^3$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  независимо выбраны из группы, включающей H; T<sup>1</sup>; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^3$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^3$  представляет собой галоген; CN; C(O)OR<sup>4</sup>; OR<sup>4</sup>; C(O)R<sup>4</sup>; C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; S(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)S(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); SR<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); NO<sub>2</sub>; OC(O)R<sup>4</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)S(O)R<sup>4a</sup>; N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>); N(R<sup>4</sup>)C(O)OR<sup>4a</sup>; OC(O)N(R<sup>4</sup>R<sup>4a</sup>); или T<sup>1</sup>;

$R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  независимо выбраны из группы, включающей H; T<sup>1</sup>; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

T<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3-7</sub> циклоалкил; насыщенный 4-7-членный гетероцикл; или насыщенный 7-11-членный гетероцикл, где T<sup>1</sup> необязательно замещен одним или несколькими заместителями  $R^{10}$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

Y<sup>0</sup> представляет собой C(R<sup>5</sup>R<sup>5a</sup>);

$R^5$ ,  $R^{5a}$  независимо выбраны из группы, включающей H; и незамещенный C<sub>1-6</sub> алкил; или вместе образуют оксо (=O);

необязательно,  $R^5$ ,  $R^{5a}$  объединены с образованием незамещенного C<sub>3-7</sub> циклоалкила;

T<sup>0B</sup> представляет собой C<sub>3-7</sub> циклоалкил; или насыщенный 4-7-членный гетероцикл, где T<sup>0B</sup> необязательно замещен одним или несколькими заместителями  $R^6$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^6$  представляет собой галоген; CN; C(O)OR<sup>7</sup>; OR<sup>7</sup>; оксо (=O); C(O)R<sup>7</sup>; C(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; S(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)S(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); SR<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); NO<sub>2</sub>; OC(O)R<sup>7</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)S(O)R<sup>7a</sup>; N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>); N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7a</sup>; OC(O)N(R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>); T<sup>2</sup>; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; или C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^{11}$ , которые являются одинаковыми или отличными

друг от друга;

$R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  независимо выбраны из группы, включающей H;  $T^2$ ;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^8$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^8$  представляет собой галоген; CN;  $C(O)OR^9$ ;  $OR^9$ ;  $C(O)R^9$ ;  $C(O)N(R^9R^{9a})$ ;  $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ;  $S(O)N(R^9R^{9a})$ ;  $S(O)_2R^9$ ;  $S(O)R^9$ ;  $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ;  $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ;  $SR^9$ ;  $N(R^9R^{9a})$ ;  $NO_2$ ;  $OC(O)R^9$ ;  $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ;  $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ ;  $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ;  $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ;  $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ;  $OC(O)N(R^9R^{9a})$ ; или  $T^2$ ;

$R^9$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  независимо выбраны из группы, включающей H;  $T^2$ ;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^{12}$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^{10}$  представляет собой галоген; CN;  $C(O)OR^{13}$ ;  $OR^{13}$ ; оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным;  $C(O)R^{13}$ ;  $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ;  $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ;  $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ;  $S(O)_2R^{13}$ ;

$S(O)R^{13}$ ;  $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ;  $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ;  $SR^{13}$ ;  $N(R^{13}R^{13a})$ ;  $NO_2$ ;  $OC(O)R^{13}$ ;  $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ;  $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ;  $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ;  $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ;  $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ;  $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; или  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^{13}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$  независимо выбраны из группы, включающей H;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями  $R^{14}$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  независимо выбраны из группы, включающей галоген; CN;  $C(O)OR^{15}$ ;  $OR^{15}$ ;  $C(O)R^{15}$ ;  $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ ;  $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ ;  $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ ;  $S(O)_2R^{15}$ ;  $S(O)R^{15}$ ;  $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ ;  $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ;  $SR^{15}$ ;  $N(R^{15}R^{15a})$ ;  $NO_2$ ;  $OC(O)R^{15}$ ;  $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ ;  $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ ;  $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ ;  $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ;  $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ ;  $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ ; и  $T^2$ ;

$R^{15}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$  независимо выбраны из группы, включающей H;  $T^2$ ;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген и CN;

$R^{14}$  представляет собой галоген; CN;  $C(O)OR^{16}$ ;  $OR^{16}$ ;  $C(O)R^{16}$ ;  $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ ;  $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ ;  $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ ;  $S(O)_2R^{16}$ ;  $S(O)R^{16}$ ;  $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ ;  $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ ;  $SR^{16}$ ;  $N(R^{16}R^{16a})$ ;  $NO_2$ ;  $OC(O)R^{16}$ ;  $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ ;  $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ ;  $N(R^{16})S$

(O)R<sup>16a</sup>;

N(R<sup>16</sup>)C(O)N(R<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>); N(R<sup>16</sup>)C(O)OR<sup>16a</sup>; или OC(O)N(R<sup>16</sup>R<sup>16a</sup>);

R<sup>16</sup>, R<sup>16a</sup>, R<sup>16b</sup> независимо выбраны из группы, включающей H; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

T<sup>2</sup> представляет собой фенил; нафтил; инденил; инданил; C<sub>3-7</sub> циклоалкил; 4-7-членный гетероцикл; или 7-11-членный гетеробифенил, где T<sup>2</sup> необязательно замещен одним или несколькими заместителями R<sup>17</sup>, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

R<sup>17</sup> представляет собой галоген; CN; C(O)OR<sup>18</sup>; OR<sup>18</sup>; оксо (=O), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным; C(O)R<sup>18</sup>; C(O)N(R<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>); S(O)N(R<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; S(O)R<sup>18</sup>; N(R<sup>18</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup>); N(R<sup>18</sup>)S(O)N(R<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup>); SR<sup>18</sup>; N(R<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>); NO<sub>2</sub>; OC(O)R<sup>18</sup>; N(R<sup>18</sup>)C(O)R<sup>18a</sup>; N(R<sup>18</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>18a</sup>; N(R<sup>18</sup>)S(O)R<sup>18a</sup>; N(R<sup>18</sup>)C(O)N(R<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup>); N(R<sup>18</sup>)C(O)OR<sup>18a</sup>; OC(O)N(R<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>); C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; или C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R<sup>19</sup>, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

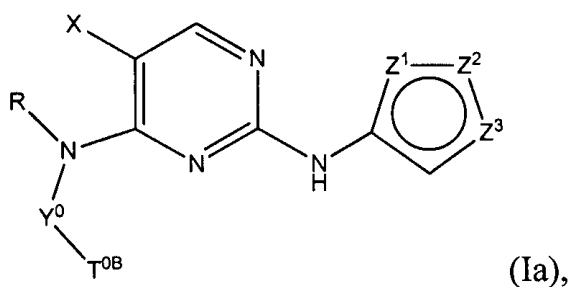
R<sup>18</sup>, R<sup>18a</sup>, R<sup>18b</sup> независимо выбраны из группы, включающей H; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями R<sup>19</sup>, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга;

R<sup>19</sup> представляет собой галоген; CN; C(O)OR<sup>20</sup>; OR<sup>20</sup>; C(O)R<sup>20</sup>;

C(O)N(R<sup>20</sup>R<sup>20a</sup>); S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>R<sup>20a</sup>); S(O)N(R<sup>20</sup>R<sup>20a</sup>); S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>; S(O)R<sup>20</sup>; N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>); N(R<sup>20</sup>)S(O)N(R<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>); SR<sup>20</sup>; N(R<sup>20</sup>R<sup>20a</sup>); NO<sub>2</sub>; OC(O)R<sup>20</sup>; N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20a</sup>; N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20a</sup>; N(R<sup>20</sup>)S(O)R<sup>20a</sup>; N(R<sup>20</sup>)C(O)N(R<sup>20a</sup>R<sup>20b</sup>); N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>20a</sup>; или OC(O)N(R<sup>20</sup>R<sup>20a</sup>);

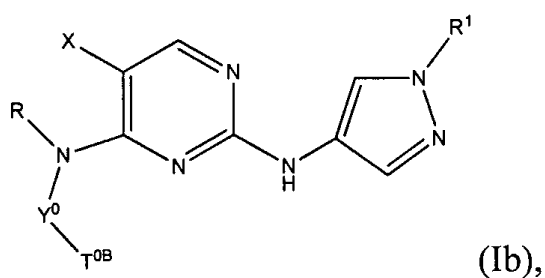
R<sup>20</sup>, R<sup>20a</sup>, R<sup>20b</sup> независимо выбраны из группы, включающей H; C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил, где C<sub>1-6</sub> алкил; C<sub>2-6</sub> алкенил; и C<sub>2-6</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга.

2. Соединение по п. 1, где T<sup>0A</sup> в формуле (I) определен с получением формулы (Ia)



где  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо выбраны из группы, включающей C( $R^1$ ), N, N( $R^1$ ), O и S, при условии, что по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  представляет собой N; и где R,  $Y^0$ , X и  $T^{0B}$  имеют значения, определенные в п. 1.

3. Соединение по п. 2, где  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  в формуле (Ia) определены с получением формулы (Ib)



где R,  $R^1$ ,  $Y^0$ , X и  $T^{0B}$  имеют значения, определенные в п. 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где  $R^{15}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$  независимо выбраны из группы, включающей H;  $T^2$ ;  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил, где  $C_{1-6}$  алкил;  $C_{2-6}$  алкенил; и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, которые являются одинаковыми или отличными друг от друга.

5. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 или 3, где  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_{1-4}$  алкил; или  $C_{1-4}$  алкил, замещенный группой  $OR^4$  или галогеном.

6. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 или 3, где R представляет собой H.

7. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 или 3, где  $Y^0$  представляет собой  $CH_2$ .

8. Соединение по любому одному из пп. 1, 2 или 3, где  $T^{0B}$  представляет собой пиперидинил; пирролидинил; азетидинил; морфолино; тетрагидропиранил; или циклогексил, и где  $T^{0B}$  является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями  $R^6$ , которые являются одинаковыми или отличными друг от друга.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей

(R)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)этанон;



(S)-1-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)этанон;

(S)-1-(3-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)этанон;

(S)-1-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(S)-1-(3-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

(S)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

(S)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(S)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-2-(4-((5-хлор-4-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

(R)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)этанон;

(R)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(R)-1-(2-(((5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(R)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(4-((5-хлор-4-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

(R)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

5-хлор-N<sup>4</sup>-(циклогексилметил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(2-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)этанол;

(R)-3-(2-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-

2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-5-хлор-N<sup>4</sup>-((1-(этилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-3-(2-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(R)-1-(2-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанол;

(R)-1-(2-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)-2-гидроксиэтанол;

(R)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-3-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(3-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)этанол;

(R)-3-(3-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-3-(3-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(R)-1-(3-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-иламино)метил)пирролидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанол;

(R)-5-хлор-N<sup>4</sup>-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-5-хлор-N<sup>4</sup>-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(4-(5-хлор-4-(пирролидин-2-илметиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-(4-(5-хлор-4-(пирролидин-2-илметиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид;

(S)-2-(4-(5-хлор-4-(пирролидин-2-илметиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

(S)-2-(4-(5-хлор-4-(пирролидин-2-илметиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид;

(R)-2-(4-(5-хлор-4-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

(R)-2-(4-(5-хлор-4-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид;

(S)-2-(4-(5-хлор-4-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метиламино)пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид;

(R)-5-фтор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-(пирролидин-2-илметил)пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид;

(S)-5-фтор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-(пирролидин-2-илметил)пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид;

(R)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-(пирролидин-2-илметил)пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид;

(S)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-(пирролидин-2-илметил)пиримидин-



2,4-диамин гидрохлорид;

(R)-5-фтор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид;

(S)-5-фтор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид;

(R)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

5-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-2-(4-((5-хлор-4-((пирролидин-3-илметил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

(R)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-3-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(4-((4-(((1-(2-цианоэтил)пирролидин-2-

ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-изопропилацетамид;

(R)-N-изопропил-2-(4-((4-(((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид;

(R)-2-(4-((5-хлор-4-(((1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

(R)-4-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((4-(2-(метилсульфонил)этил)морфолин-3-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-этилпирролидин-1-карбоксамид;

(R)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-циклопропилпирролидин-1-карбоксамид;

3-((2S,4S)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил)пропаннитрил;

5-хлор-N<sup>4</sup>-(((2S,4S)-4-фтор-1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-4-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

(R)-4-(2-(((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

(R)-2-(4-((4-(((1-(3-цианопропаноил)пирролидин-2-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-изопропилацетамид;

(R)-3-(2-(((2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(R)-2-(4-((4-(((1-(2-цианоацетил)пирролидин-2-ил)метил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-изопропилацетамид;

(R)-4-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)

пирролидин-1-ил)бутаннитрил;

(R)-5-хлор-N<sup>4</sup>-((1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-2-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(цианометил)ацетамид;

N<sup>4</sup>-(((2S,4S)-4-фтор-1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

3-((2S,4S)-4-фтор-2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

2-((2S,4S)-4-фтор-2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)ацетонитрил;

3-((2S,4S)-4-фтор-2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

4-((2S,4S)-4-фтор-2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

(S)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(S)-3-(2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-5-метил-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-3-(2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-3-(2-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

4-((2S,4S)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

(R)-4-(3-(((5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

(R)-3-(2-(((5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-3-(2-(((5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(R)-4-(2-(((5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;

3-((R)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)тетрагидротиофен 1,1-диоксид;

(R)-N<sup>2</sup>-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

(R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;

(R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(S)-5-хлор-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-((1-(3-(метилсульфонил)пропил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;

N<sup>2</sup>-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>4</sup>-(((2S,4S)-4-фтор-1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)-5-метилпиримидин-2,4-диамин;

- 3-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил)пропаннитрил;
- 4-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;
- (S)-N<sup>2</sup>-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;
- (S)-3-(2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- (S)-4-(2-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;
- (R)-N-(2-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)этил)метансульфонамид;
- (R)-N<sup>2</sup>-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-N<sup>4</sup>-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пирролидин-3-ил)метил)пиримидин-2,4-диамин;
- (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил;
- (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- (R)-4-(3-(((2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;
- (R)-2-(2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-ил)ацетонитрил;
- 5-хлор-N<sup>4</sup>-(((2S,4S)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)пропил)пирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- 4-((2S,4S)-2-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпирролидин-1-ил)бутаннитрил;
- 3-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- (S)-3-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- (S)-4-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил;
- (R)-3-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- (R)-4-(3-(((5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаннитрил; и
- (R)-5-хлор-N<sup>4</sup>-((1-(2-(изопропилсульфонил)этил)пирролидин-2-ил)метил)-N<sup>2</sup>-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин.

10. Фармацевтическая композиция, включающая соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или изотопное производное по любому из пп. 1-9 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, необязательно в комбинации с одной или несколькими другими фармацевтическими композициями.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или изотопное производное по любому одному из пп. 1, 2 или 3 для применения в качестве лекарственного средства.

12. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное по любому одному из пп. 1, 2 или 3 для применения в способе лечения, или профилактики заболевания, или расстройства, связанного с JAK.

13. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное по любому одному из пп. 1, 2 или 3 для применения в способе лечения или

профилактики иммунологического, воспалительного, аутоиммунного или аллергического расстройства, или отторжения трансплантата, или болезни трансплантат-против-хозяина.

14. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопное производное по любому одному из пп. 1, 2 или 3 для применения в способе лечения или профилактики пролиферативного заболевания.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или изотопного производного по любому из пп. 1-9 в способе лечения или профилактики заболевания или расстройства, связанного с JAK.

RU 2014130214 A

RU 2014130214 A