

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

(21)(22) Заявка: 2012132278/04, 11.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

12.01.2010 US 61/294,404;

22.07.2010 US 61/366,785

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2014 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.08.2012

(86) Заявка РСТ:

EP 2011/050239 (11.01.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/086053 (21.07.2011)

Адрес для переписки:

191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-ПАТЕНТ", И.И. Липатовой

(71) Заявитель(и):

**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)**

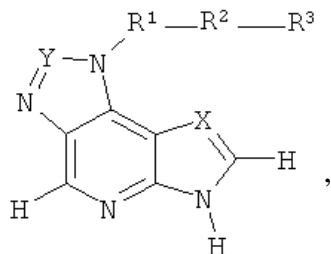
(72) Автор(ы):

**БАБУ Шринивасан (US),  
 БЕРГЕРОН Филлипп (US),  
 ДРАГОВИЧ Питер (US),  
 ДАЙК Хейэл Джоан (GB),  
 ГИББОНС Пол (US),  
 ГРЭДЛ Стефан (US),  
 ХЭНЕН Эмили (US),  
 ХЁРЛИ Кристофер (GB),  
 ДЖОНСОН Тони (GB),  
 КЁЛЕР Майкл (US),  
 КУЛАГОВСКИЙ Янус Йозеф (GB),  
 ЛАБАДИ Шарада Шенви (US),  
 ЛИССИКАТОС Джозеф П. (US),  
 МЕНДОНКА Рохан (US),  
 ПАЛК Ребекка (US),  
 УОРД Стюарт (GB),  
 ВАСКОВИЦ Богдан (GB),  
 ЗАК Марк (US)**

(54) **ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



I

стереоизомеры, таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой N или CR<sup>4</sup>;Y представляет собой N или CR<sup>5</sup>;R<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1-12</sub>алкил, C<sub>1-12</sub>алкенил, C<sub>1-12</sub>алкинил, C<sub>3-</sub>

1,2-циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил или 3-20-членный гетероцикл, при этом R<sup>1</sup> возможно независимо замещен галогеном, оксо, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>алкиленом или C<sub>1-6</sub>алкилом, возможно замещенным оксо, -CN или галогеном;

R<sup>2</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, -(C<sub>1-6</sub>алкилен)-, -(C<sub>2-6</sub>алкенилен)-, -(C<sub>2-6</sub>алкинилен)-, -(C<sub>0-6</sub>алкилен)CN, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)O(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)-(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)NR<sup>a</sup>-(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)O(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)-(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)NR<sup>a</sup>-(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)O(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>a</sup>-(C<sub>0-3</sub>алкилен)- или -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>b</sup>(C<sub>0-3</sub>алкилен)-, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкенилен и алкинилен возможно независимо замещены галогеном, оксо, -CN, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1-3</sub>алкилом, возможно замещенным галогеном;

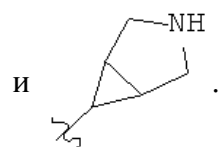
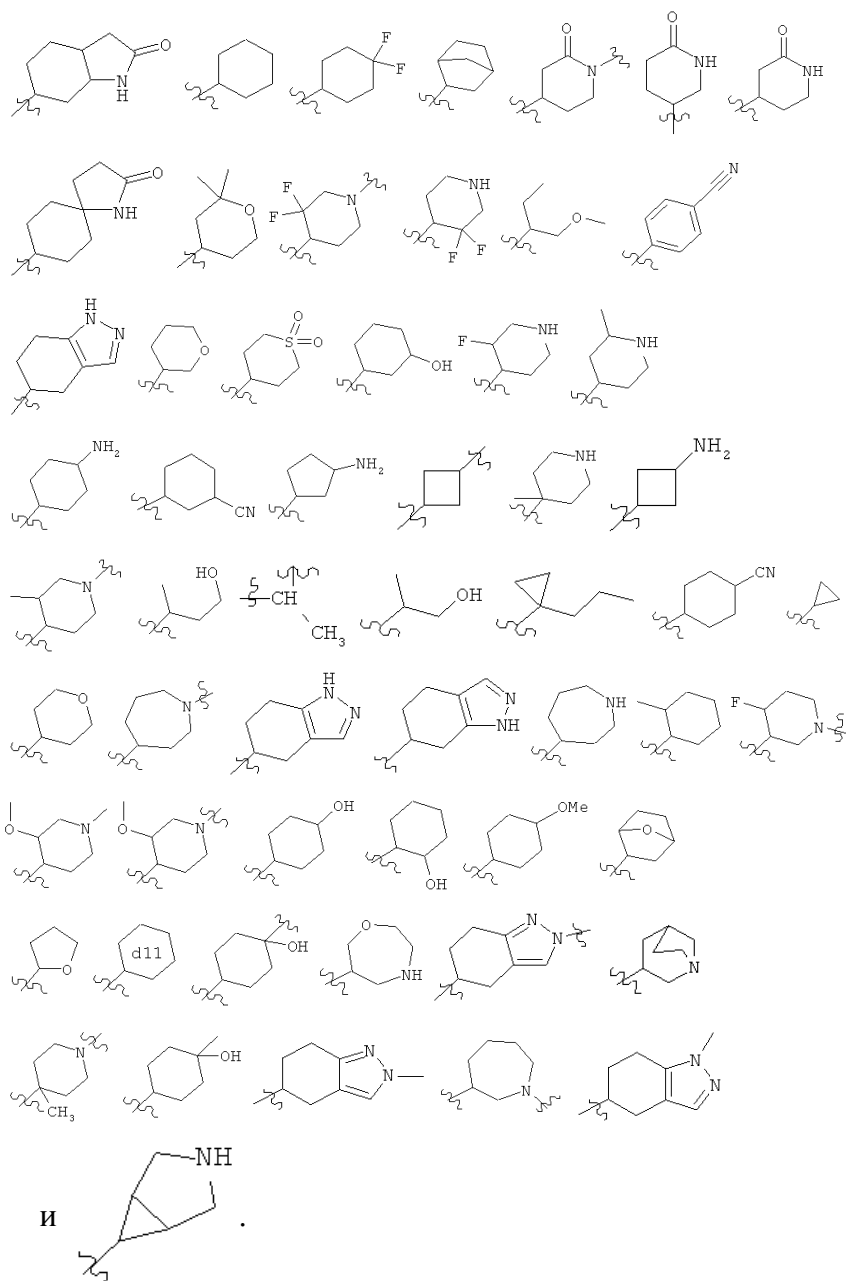
R<sup>3</sup> отсутствует, представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил или 3-20-членный гетероцикл, при этом R<sup>3</sup> возможно независимо замещен R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-3</sub>алкил;

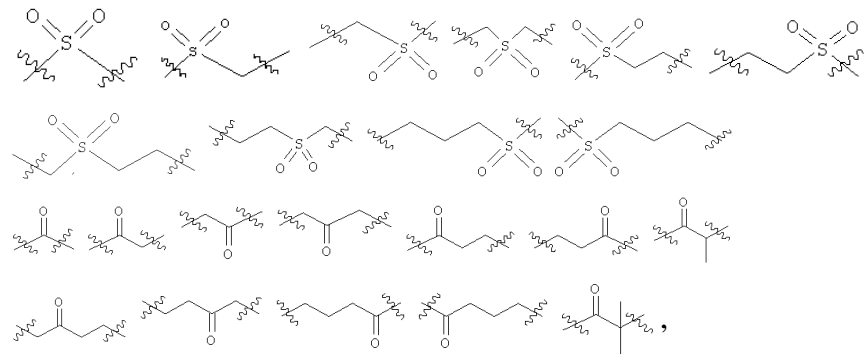
R<sup>5</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-12</sub>алкил, C<sub>2-12</sub>алкенил, C<sub>2-12</sub>алкинил, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)CN, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OR<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)SR<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)R<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)OR<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)R<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C<sub>3-12</sub>циклоалкил, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)-C<sub>6-14</sub>арил, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)(3-12-членный гетероцикл) или -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)(3-12-членный гетероцикл), где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, арил и гетероцикл возможно независимо замещены галогеном, группами оксо, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)CN, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OR<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)R<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)OR<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1-6</sub>алкил, возможно замещенный оксо, -CN или галогеном;

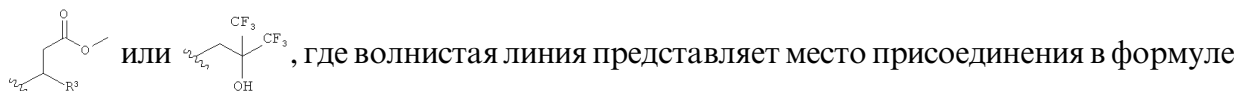
R<sup>6</sup> независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S





5. Соединение по п.1, где R<sup>2</sup> отсутствует, представляет собой -NHS(O)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -NHC(O)O-, -N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NH-, -CH<sub>2</sub>C(O)NH-, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CN-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN-, -CH(CH<sub>3</sub>)CN-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CN, метилен, этилен, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

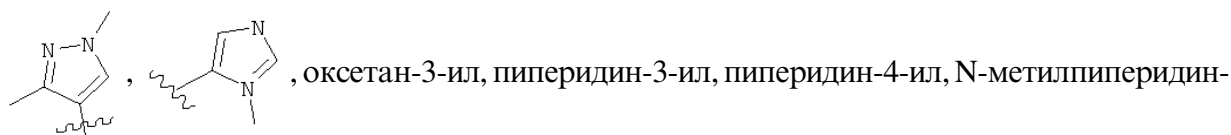
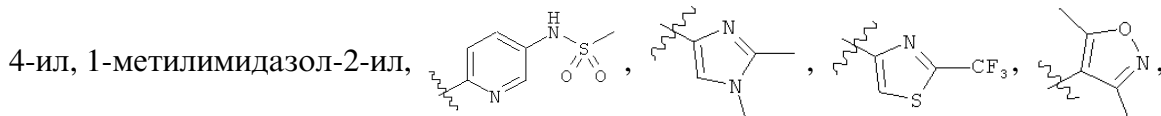





I.

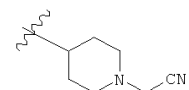
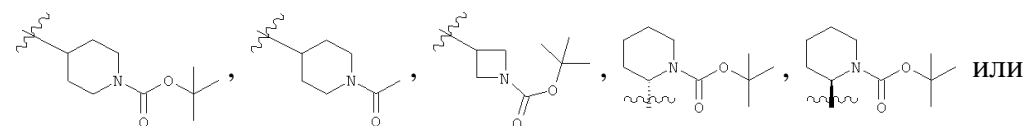
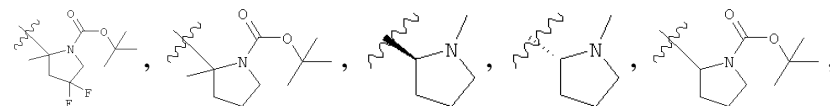
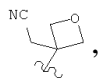
6. Соединение по п.1, где  $R^3$  отсутствует, представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-14}$ арил или 3-12-членный гетероциклил, при этом  $R^3$  возможно замещен 1-3 группами  $R^6$ .

7. Соединение по п.1, где  $R^3$  отсутствует, представляет собой водород, метил, этил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CH_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CF_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-(CH_2)_2CN$ ,  $-(CH_2)_3CN$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH(CH_3)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , циклопропил, 1-цианоциклопроп-1-ил, 1-трифторметилциклопроп-1-ил, 1-метилциклопроп-1-ил, 2-фторциклопроп-1-ил, 2,2-диметилциклопроп-1-ил, 2-цианоциклопропил, циклобутил, 4-карбоксциклобутил, 1-цианоциклобут-1-ил, 4-аминоциклобутил, циклопентил, 3-аминоциклогексил, 4-аминоциклогексил, 2-гидроксициклогексил, 3-гидроксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, 2-гидроксициклогексил, 4-цианоциклогексил, фенил, 2-хлор-4-цианофенил, 2-цианофенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил, 3-метилсульфонилфенил, 3-фторфенил, 4-метоксифенил, пиридинил, пиридин-3-ил, 6-цианопиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 2-цианопиридин-4-ил, 4-цианопиридин-2-ил, 5-цианопиридин-2-ил, 3-фторпиридин-5-ил, тиазол-5-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиазин-2-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, 1-метилпиразол-5-ил, 1-метилпиразол-



2-ил, N-метилморфолин-2-ил, 1-метилпирролидин-2-ил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинонил, 3,3-дифторпирролидин-2-ил, 1-изопропилпирролидин-2-ил, 2-метилпирролидин-2-ил, 1-метилцианопирролидин-2-ил, 1-циклобутил-пирролидин-2-ил, морфолинил, пиран-4-ил, N-метилпиперазинил, тиазол-5-ил, изотиазол-5-ил, N-

этилпиперидин-2-ил, N-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-ил, N-метилазепан-2-ил, 



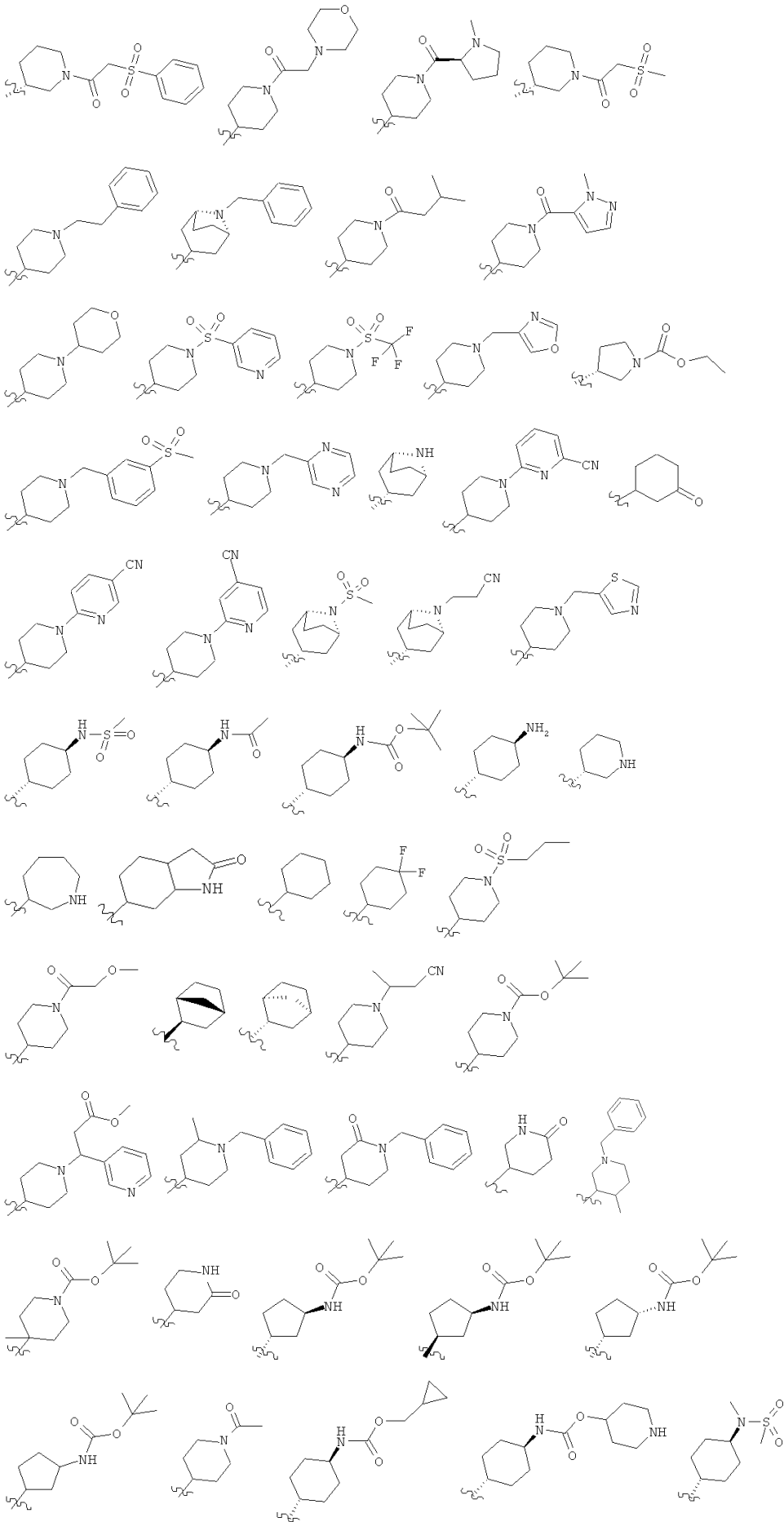
, где волнистая линия представляет место присоединения в формуле I.

RU 2012132278 A

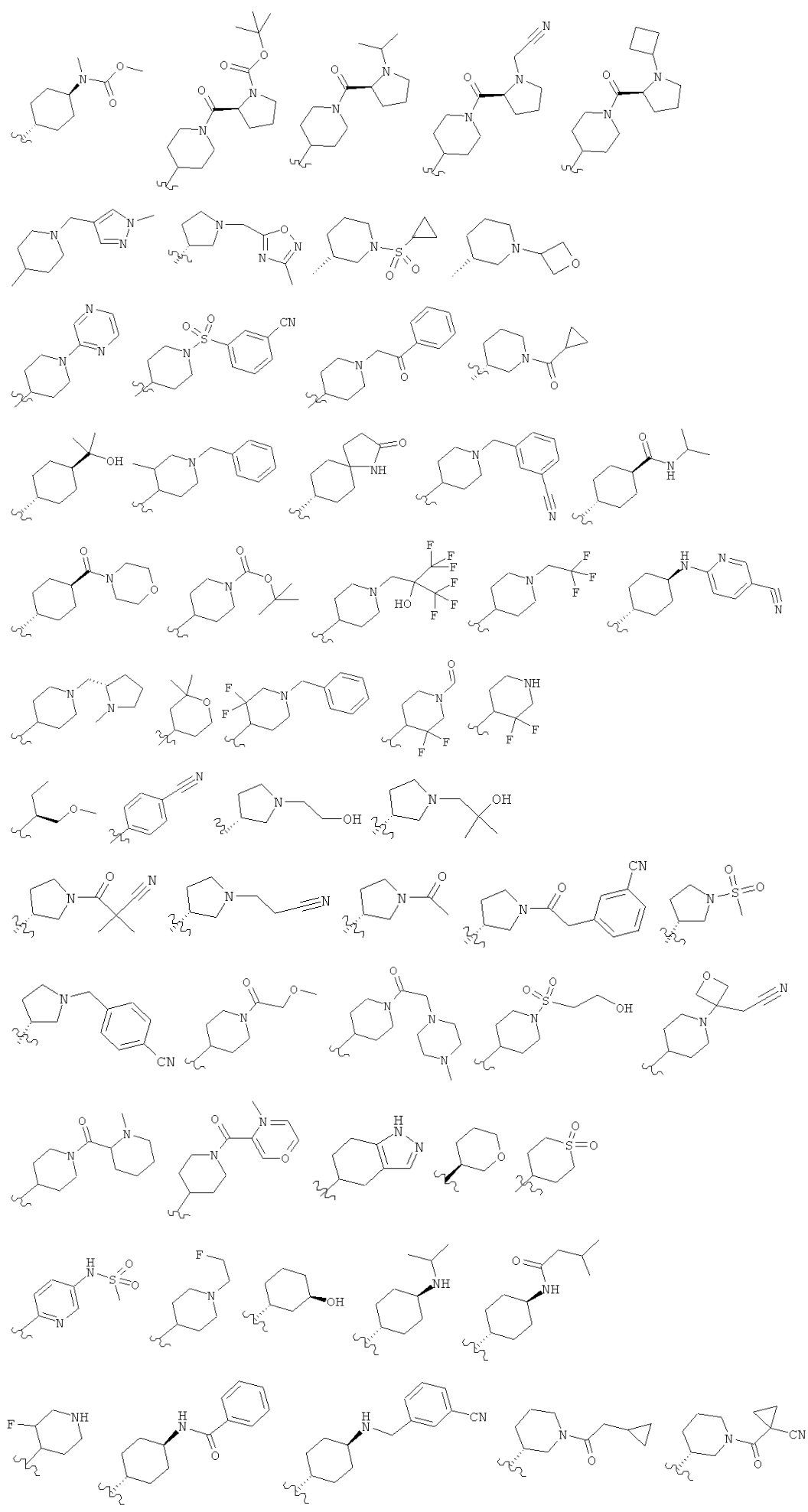
RU 2012132278 A



A 822312102 RU

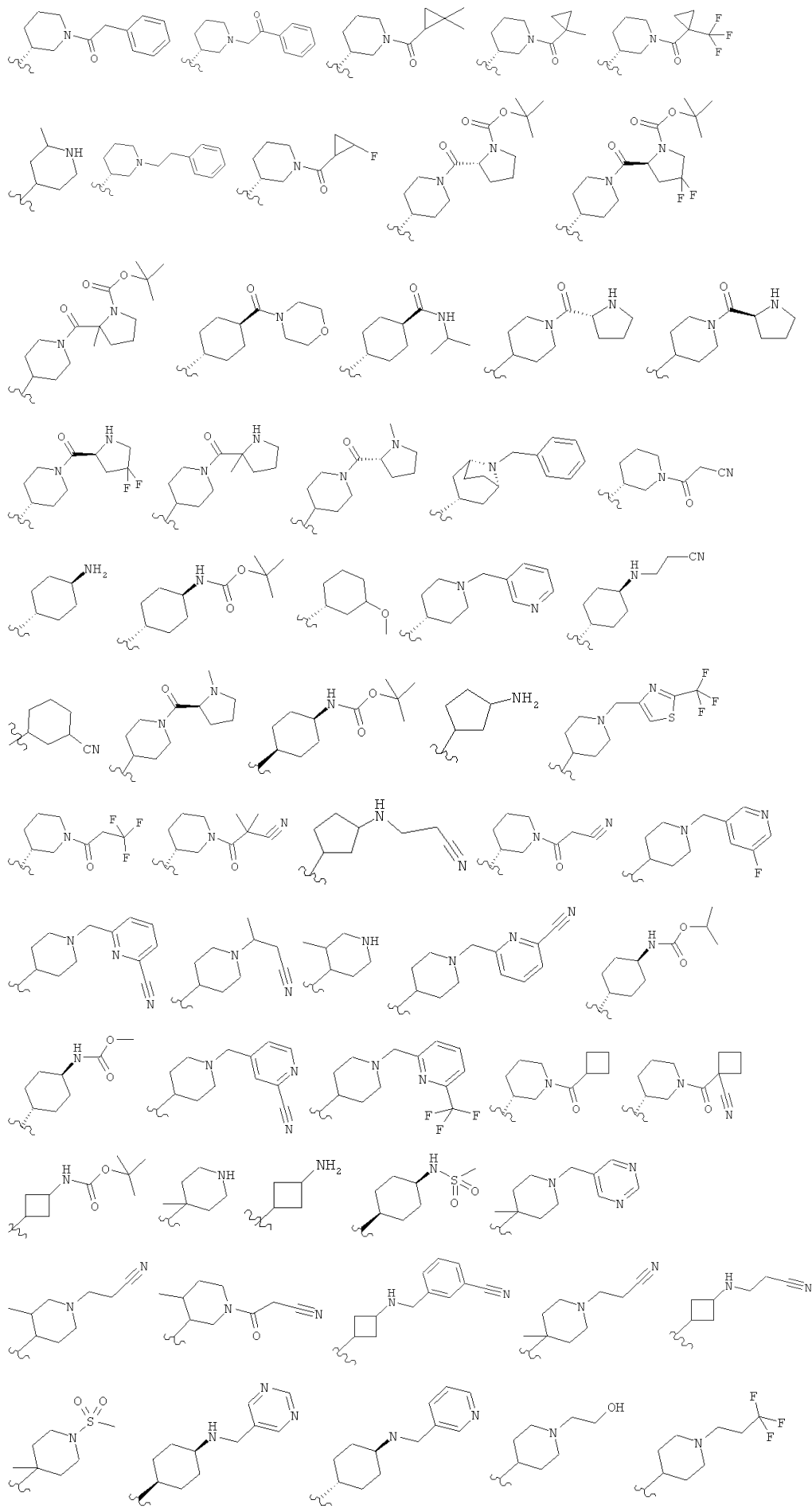


A 8 2 2 3 1 2 1 0 2 R U



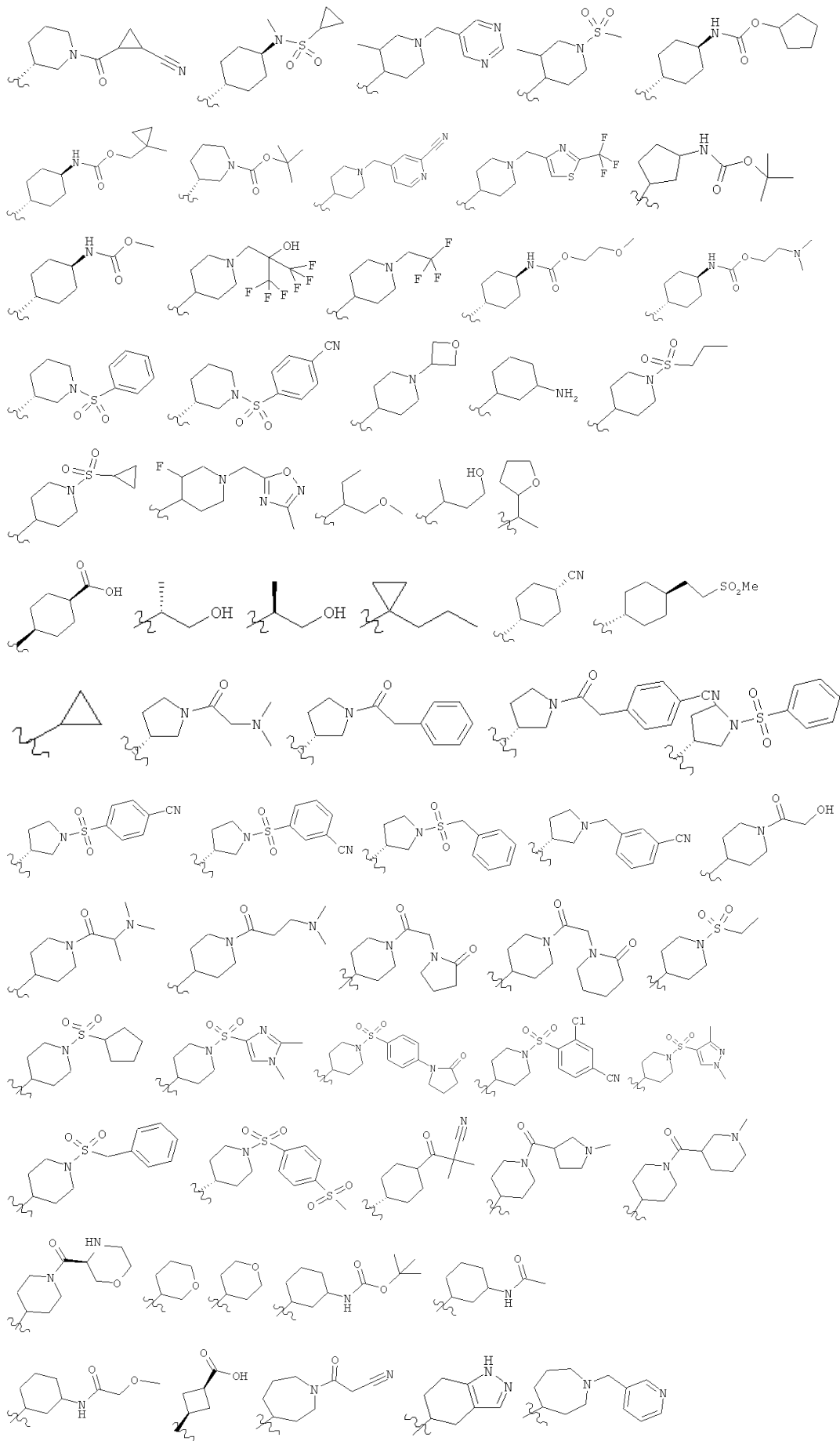
R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A

A 8 2 2 3 1 2 1 0 2 R U



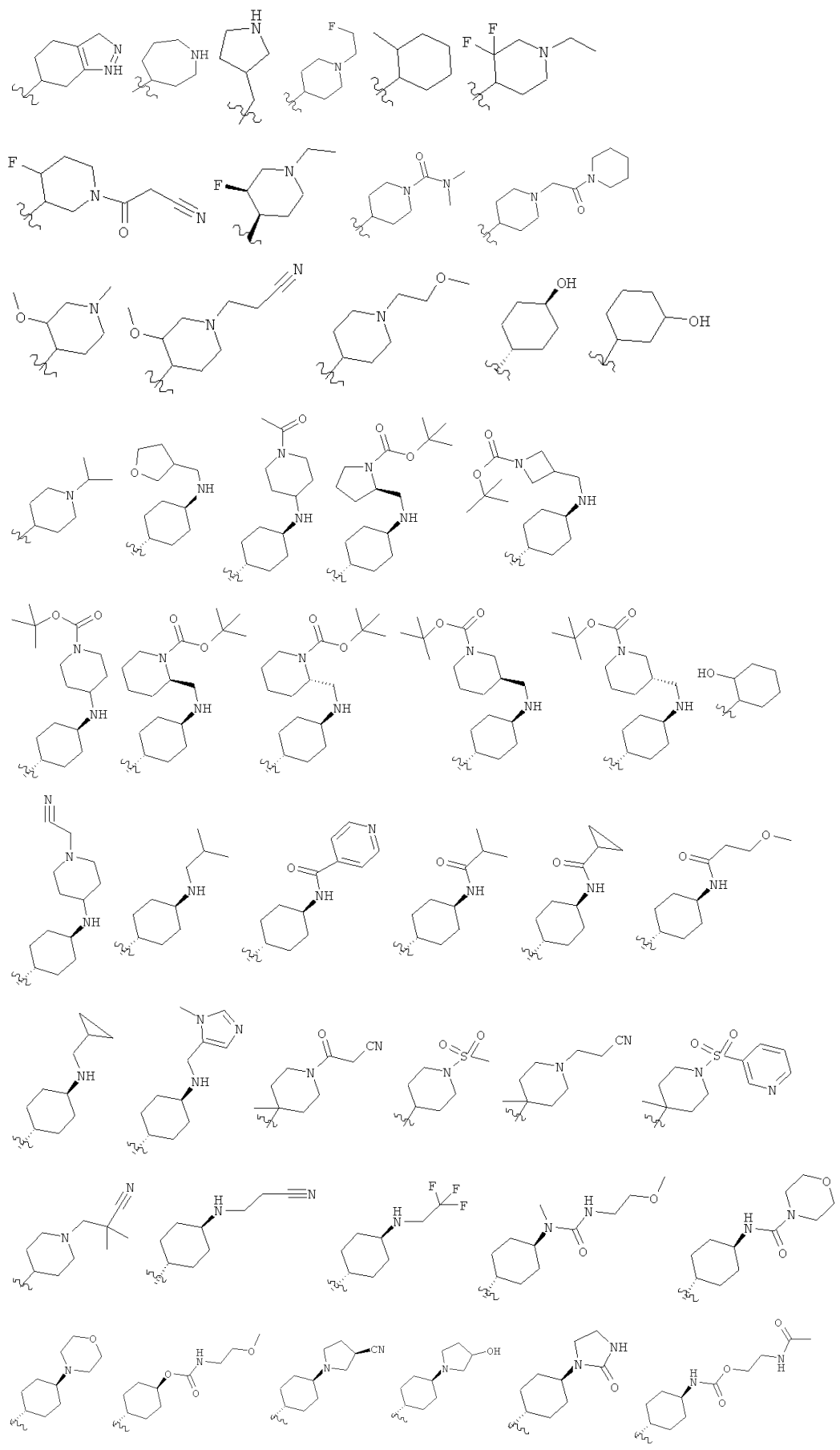
R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A

A 8 2 2 3 1 2 1 0 2 R U



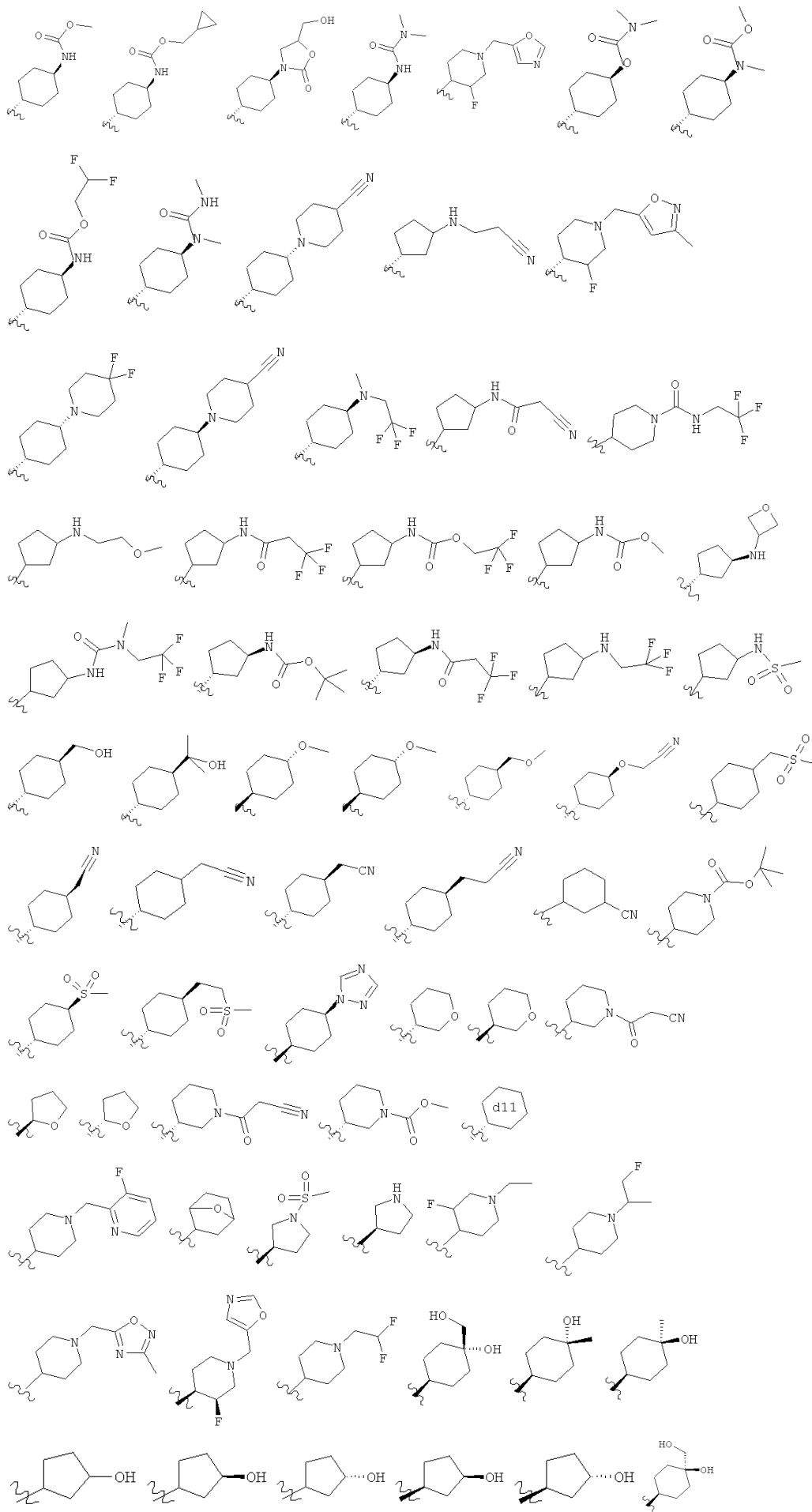
R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A

RU 2012132278 A

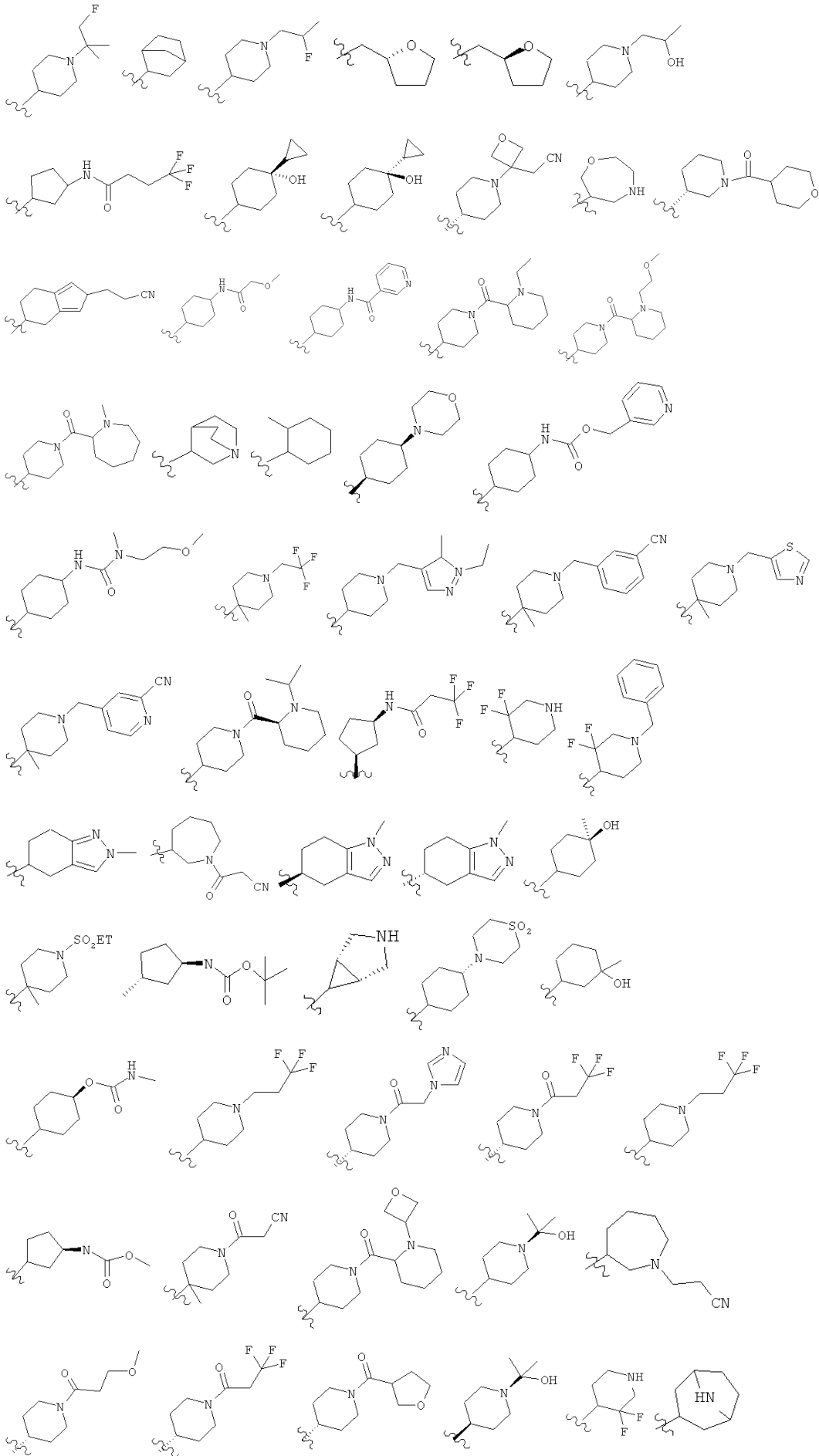


RU 2012132278 A

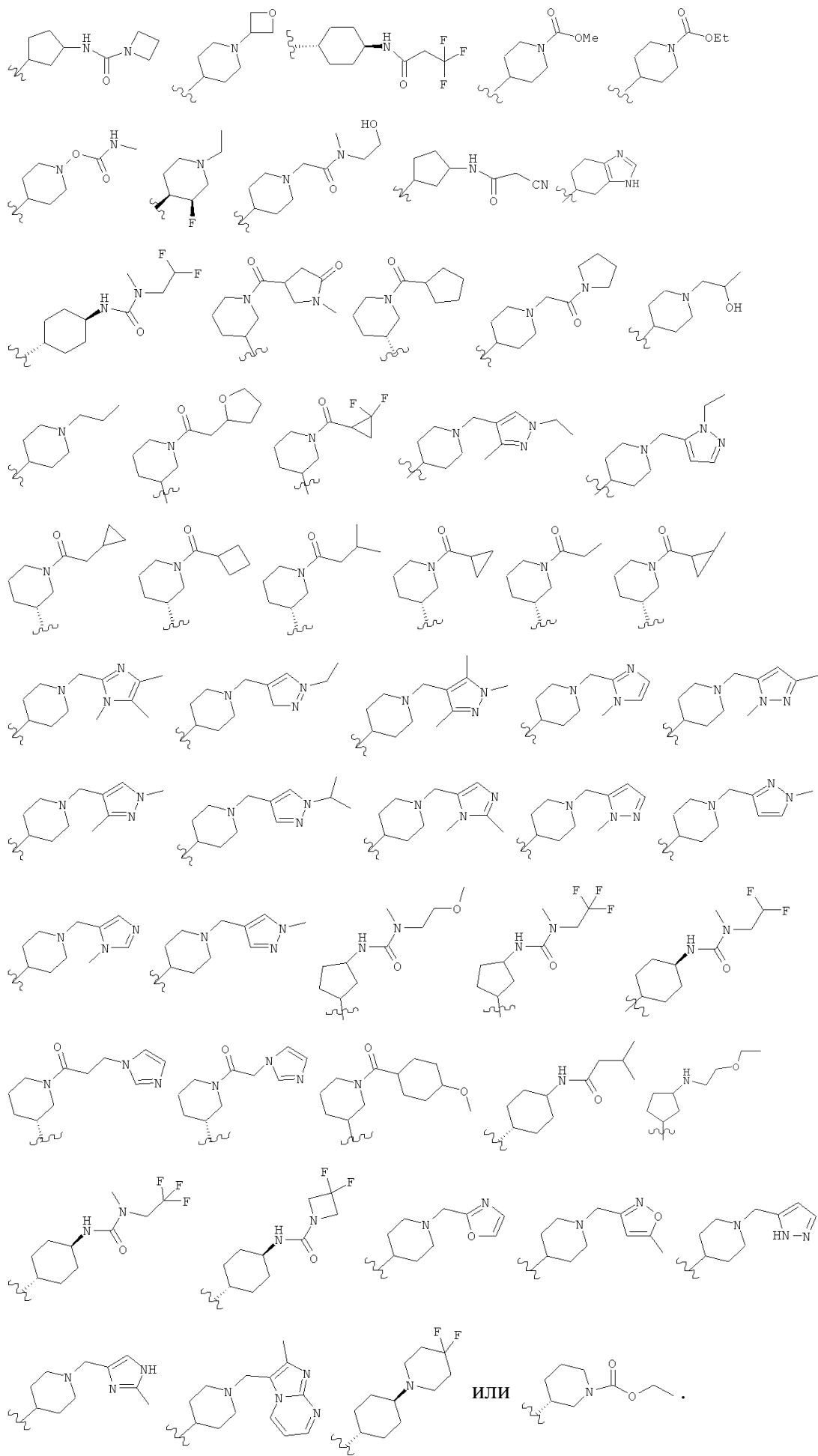
A 8 2 2 2 3 1 2 1 0 2 R U



R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A



A 8 2 2 3 1 2 1 0 2 R U



ИЛИ

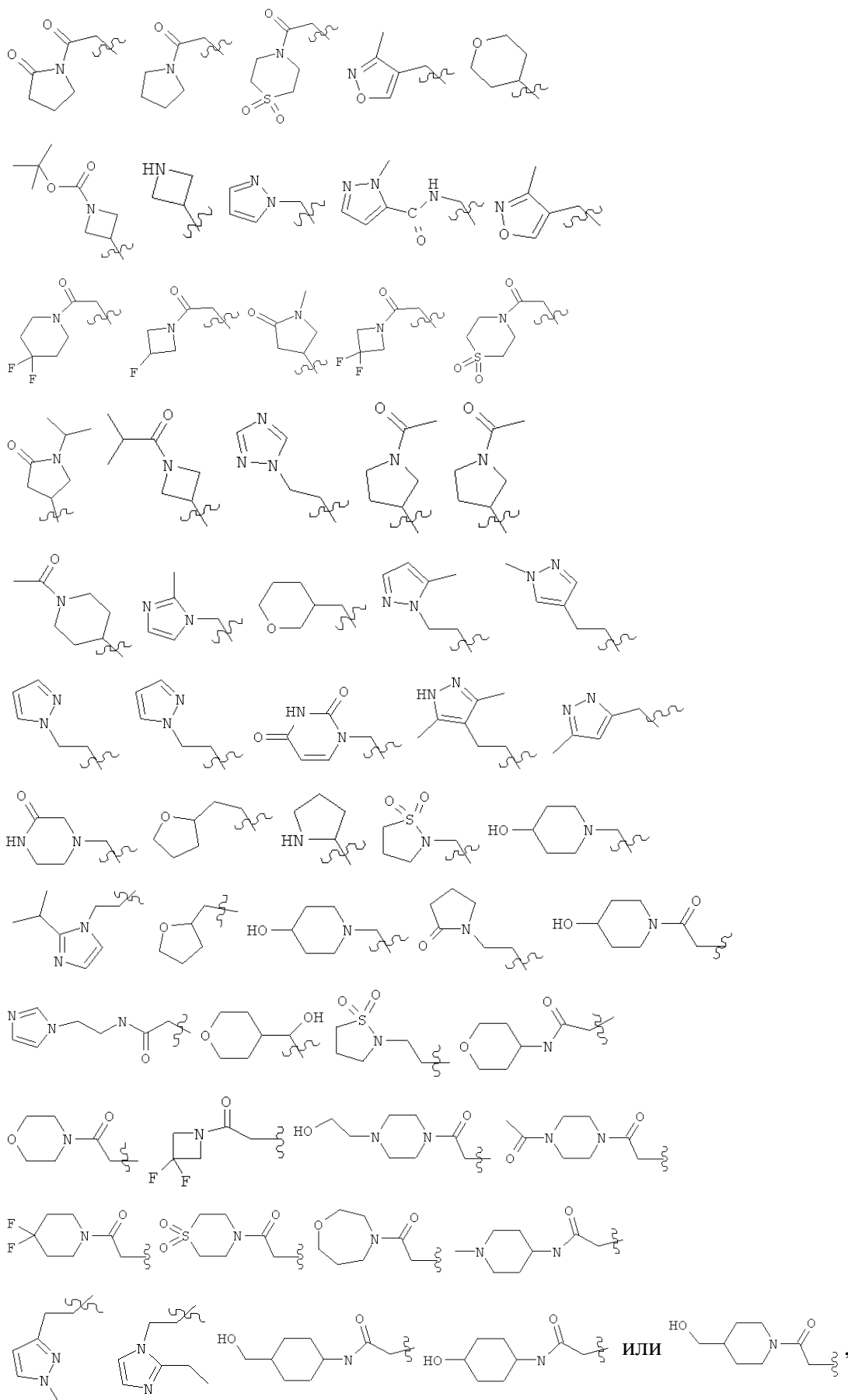
R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A

9. Соединение по п.1, где R<sup>4</sup> представляет собой водород, метил или F.

10. Соединение по п.1, где R<sup>5</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-12</sub>алкил, -(C<sub>0-3</sub> алкилен)CN, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OR<sup>a</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub> алкилен)C<sub>3-12</sub>циклоалкил, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub> алкилен)NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, при этом R<sup>5</sup> возможно независимо замещен галогеном, группами оксо, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)CN, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OR<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен) NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)R<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)OR<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub> алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub> алкилен)NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>c</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен) S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -(C<sub>0-3</sub>алкилен)NR<sup>c</sup>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или C<sub>1-6</sub>алкил, возможно замещенный оксо, -CN или галогеном.

11. Соединение по п.1, где R<sup>5</sup> представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циано, 2-метилбутил, N-(2-гидроксиэтил)амино, N-(2-метоксиэтил)амино, метилсульфониламинометил, 2-(метилсульфониламино)этил, циклопропилметил, 2-[N-(2-пропилсульфонил)амино]этил, 2-[N-(циклопропилсульфонил)-амино]этил, 2-(циклопропилкарбониламино)этил, 2-(ацетиламино)этил, 2-(метоксиметил-карбониламино)этил, циклопентоксиметил, циклопропилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтоксиметил, циклогексил, метиламино, 2-(N,N-диметиламино-карбонил) этил, 2-(N-ацетил-N-метиламино)этил, 2-(этоксикарбониламино)этил, 1-гидроксиэтил, N-ациламинометил, 2-амино-1,1-дифторэтил, N,N-диметиламино, гидроксиметил, метокси, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-(2,2,2-трифторэтил)-аминометил, (2-карбоксихилопропил)(гидрокси)метил, 2-гидроксиэтил, аминарбонилметил, метиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилметил, 1-гидроксипропил, 1,2-дигидроксиэтил, N-(2-метилпропил)аминокарбонилметил, циклопентиламинокарбонилметил, 2-(метоксикарбониламино)этил, 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил, трет-бутиламинокарбонилметил, циклобутиламинокарбонилметил, 2-гидроксиэтоксид, изопропиламинокарбонилметил, N-(N',N'-диметиламинокарбонилметил) аминарбонилметил, 4,4-дифторцикло-гексил-аминокарбонилметил, 2,2-дифторэтиламинокарбонилметил, N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламинокарбонилметил, циклопентилметил, N-циклопентил-N-метиламинокарбонилметил, 2-амино-1,1-дифторэтил, 3-пиридил, морфолинометил, морфолинокарбонилметил, 2-циано-2-метилэтил, трифторметил, 1-гидрокси-1-метилэтил, 1-(N-изопропиламинокарбонил) этил, 2-гидрокси-2-метилпропил, N-(метилсульфонил)-N-метиламинометил, дифторметил, 2-(2-бутилсульфониламино)этил, 2-(4-фторфенилкарбониламино)-этил, 2-(циклобутилкарбонил-амино)этил, 2-(2-метилбутаноиламино)этил, 2-(бензоиламино) этил, 2,2-дифторциклопропил, 3-цианобензил, 2-метилпропоксиметил, 2-циклопропилэтил, 3-пиридилметил, метилсульфонилметил, этоксикарбониламинометил, 3-пиридилкарбониламинометил, изопропил-сульфониламинометил, 2-пиридилкарбониламинометил, циклопропилсульфонил-аминометил, циклопентилсульфонил-аминометил, 2-метилпропаноиламинометил, циклопропилкарбониламинометил, 2-фторбензоиламинометил, 3-фторбензоил-аминометил, 1-метилпропилсульфониламинометил, 2-метилпропилсульфонил-аминометил, метоксиацетиламинометил, этилсульфониламинометил, 2-(3,3,3-

трифторпропилсульфонил-амино)этил, 2-(2,2-дифторциклопропилкарбониламино)этил, фторметил, 2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 1-аминоэтил, 2-(этилсульфониламино)этил, 2,2-диметилпропоксиметил, 1-метоксиэтил, трет-бутилсульфониламинометил, 2,2,2-трифторэтил-аминометил,



RU 2012132278 A

RU 2012132278 A

где волнистая линия представляет место присоединения в формуле I.

12. Соединение по п.1, где  $R^b$  независимо представляет собой оксо, галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^aR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил, 3-7-членный гетероцикл или  $C_{6-14}$ арил, и где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл и арил возможно независимо замещены галогеном, оксо,  $-CN$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^cR^b$  или  $C_{1-6}$ алкилом, возможно замещенным оксо или галогеном.

13. Соединение по п.1, где каждый  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $-C_{3-6}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $-C(O)(3-12-членный гетероцикл)$  или  $-C_{6-14}$ арил, где указанные алкил, циклоалкил, гетероцикл и арил возможно независимо замещены галогеном, оксо,  $-CN$ ,  $-OR^e$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-OC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ ,  $-S(O)_{1-2}R^g$ ,  $-NR^gS(O)_{1-2}R^h$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, 3-6-членным гетероциклом, фенилом или  $C_{1-3}$ алкилом, возможно замещенным оксо или галогеном, либо, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, возможно замещенный оксо, галогеном,  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом или  $C_{1-6}$ алкилом, возможно замещенным оксо, галогеном,  $OR^g$  или  $NR^gNR^h$ .

14. Соединение по п.1, где каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $-C_{3-6}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $-C(O)(3-12-членный гетероцикл)$  или  $-C_{6-14}$ арил, где указанные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл и арил возможно независимо замещены галогеном, оксо,  $-CN$ ,  $-OR^g$ ,  $-NR^gR^h$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)OR^9$ ,  $-C(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)R^h$ ,  $-OC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)NR^gR^h$ ,  $-NR^gC(O)OR^h$ ,  $-S(O)_{1-2}R^g$ ,  $-NR^gS(O)_{1-2}R^h$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$ ,  $C_{3-6}$ циклоалкилом, 3-6-членным гетероциклом, фенилом или  $C_{1-6}$ алкилом, возможно замещенным оксо или галогеном, либо, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, возможно замещенный оксо, галогеном,  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом или  $C_{1-6}$ алкилом, возможно замещенным оксо или галогеном.

15. Соединение по п.1, где каждый  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$  независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил или изопропил, возможно замещенный галогеном или оксо.

16. Соединение по п.1, выбранное из Примеров 1-1014.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16, стереоизомер, таутомер или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или разбавитель.

18. Соединение по любому из пп.1-16, стереоизомер, таутомер, пролекарство или их фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

19. Соединение по любому из пп.1-16, стереоизомер, таутомер, пролекарство или их фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства в лечении иммунологического заболевания.

20. Соединение по любому из пп.1-16, стереоизомер, таутомер, пролекарство или их

фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства в лечении иммунологического заболевания, выбранного из ревматоидного артрита, астмы, системной красной волчанки, псориаза, IBD (воспалительного заболевания кишечника) и отторжения трансплантата.

21. Применение соединения по любому из пп.1-16, стереоизомера, таутомера, пролекарства или их фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, отвечающего на ингибирование активности киназы JAK1, в частности иммунологического заболевания, более конкретно, иммунологического заболевания, выбранного из ревматоидного артрита, астмы, системной красной волчанки, псориаза, IBD и отторжения трансплантата.

A 8 2 2 2 3 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 3 2 2 7 8 A