

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

(21)(22) Заявка: 2012103487/04, 02.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2009 US 61/222,918

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2013 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.02.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/040906 (02.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/003065 (06.01.2011)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

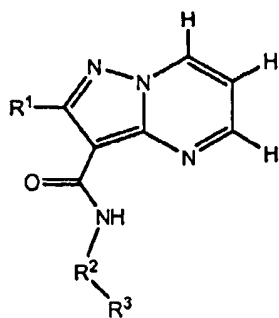
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ГИББОНС Пол (US),
ХАНАН Эмили (US),
ЛЮ Венди (US),
ЛИССИКАТОС Джозеф П. (US),
МАГНУСОН Стивен Р. (US),
МЕНДОНКА Роан (US),
ПАСТОР Ричард (US),
РОУСОН Томас Е. (US),
СИУ Майкл (US),
ЗАК Марк Е. (US),
ЧЖОУ Айхэ (US),
ЧЖУ Бин-Янь (US)**(54) **ИНГИБИРУЮЩИЕ JAK СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНА И СПОСОБЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

 R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ или галоген; R^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где R^2 необязательно замещен 1-3 R^4 ; R^3 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3-10-

членный гетероцикл, где R^3 необязательно замещен 1-5 R^5 ;

R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(C_0$ - C_6 алкил)CN, $-(C_0$ - C_6 алкил)OR⁶, $-(C_0$ - C_6 алкил)SR⁶, $-(C_0$ - C_6 алкил)NR⁶R⁷, $-(C_0$ - C_6 алкил)CF₃, $-(C_0$ - C_6 алкил)C(O)R⁶, $-(C_0$ - C_6 алкил)C(O)OR⁶, $-(C_0$ - C_6 алкил)C(O)NR⁶R⁷, $-(C_0$ - C_6 алкил)NR⁶C(O)R⁷, $-(C_0$ - C_6 алкил)C(O)3-6-членный гетероцикл, $-(C_0$ - C_6 алкил)(C_3 - C_6 циклоалкил), $-(C_0$ - C_6 алкил)фенил, $-(C_0$ - C_6 алкил)5-6-членный гетероарил или $-(C_0$ - C_6 алкил)(3-6-членный гетероцикл), где R^4 независимо необязательно замещен R^{15} ;

R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, оксо, галоген, $-(C_0$ - C_3 алкил)CN, $-(C_0$ - C_3 алкил)OR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)SR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)OCF₃, $-(C_0$ - C_3 алкил)CF₃, $-(C_0$ - C_3 алкил)NO₂, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)R¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)OR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹C(O)R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂R¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹S(O)₁₋₂R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)(C_3 - C_6 циклоалкил), $-(C_0$ - C_3 алкил)(3-6-членный гетероцикл), $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)(3-6-членный гетероцикл), $-(C_0$ - C_3 алкил)(5-6-членный гетероарил) или $-(C_0$ - C_3 алкил)фенил, где R^5 независимо необязательно замещен галогеном, C_1 - C_3 алкилом, оксо, $-CF_3$, $-(C_0$ - C_3 алкил)OR¹³ или $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹³R¹⁴; или

два R^5 , взятые вместе, образуют $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-OC(O)NR^8$, $-S(O)_{1-2}R^8$, $-NR^8S(O)_{1-2}R^9$, $-S(O)_{1-2}NR^8R^9$, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где указанные R^6 и R^7 независимо необязательно замещены R^{20} ; или

R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил; или

R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-S(O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_{1-2}R^{14}$ или $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{14}$, где указанные алкил, циклоалкил и гетероцикл независимо необязательно замещены оксо, C_1 - C_3 алкилом, OR¹³, NR¹³R¹⁴ или галогеном;

R^{12} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном или оксо; или

R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-

членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом;

R¹³ и R¹⁴ независимо представляют собой водород или C₁-C₃алкил, необязательно замещенный галогеном или оксо; или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом;

R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, оксо, галоген, -CN, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -OCF₃, -CF₃, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -NR¹⁶C(O)R¹⁷, -NR¹⁶C(O)OR¹⁷, -OC(O)NR¹⁶, C₃-C₆циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, -C(O)(3-6-членный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил или фенил), где R¹⁵ независимо необязательно замещен галогеном, C₁-C₃алкилом, оксо, -CN, -CF₃, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹;

R¹⁶ и R¹⁷ независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R¹⁶ и R¹⁷, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C₁-C₃алкилом;

R¹⁸ и R¹⁹ независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R¹⁸ и R¹⁹, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C₁-C₃алкилом;

R²⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, оксо, галоген, -OR²¹, -NR²¹R²², -CN, C₃-C₆циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где R²⁰ необязательно замещен оксо, галогеном или C₁-C₃алкилом; и

R²⁰ и R²¹ независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

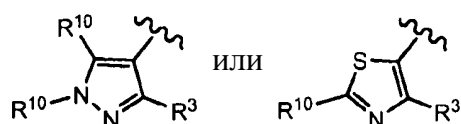
R²⁰ и R²¹, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C₁-C₃алкилом,

при условии, что указанное соединение отличается от N-(5-метил-4-(4-пропилфенил)тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида, N-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида или N-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой водород или -NH₂.

3. Соединение по п.1, где R² выбран из пиразолила или тиазолила, необязательно замещенного 1-3 R⁴.

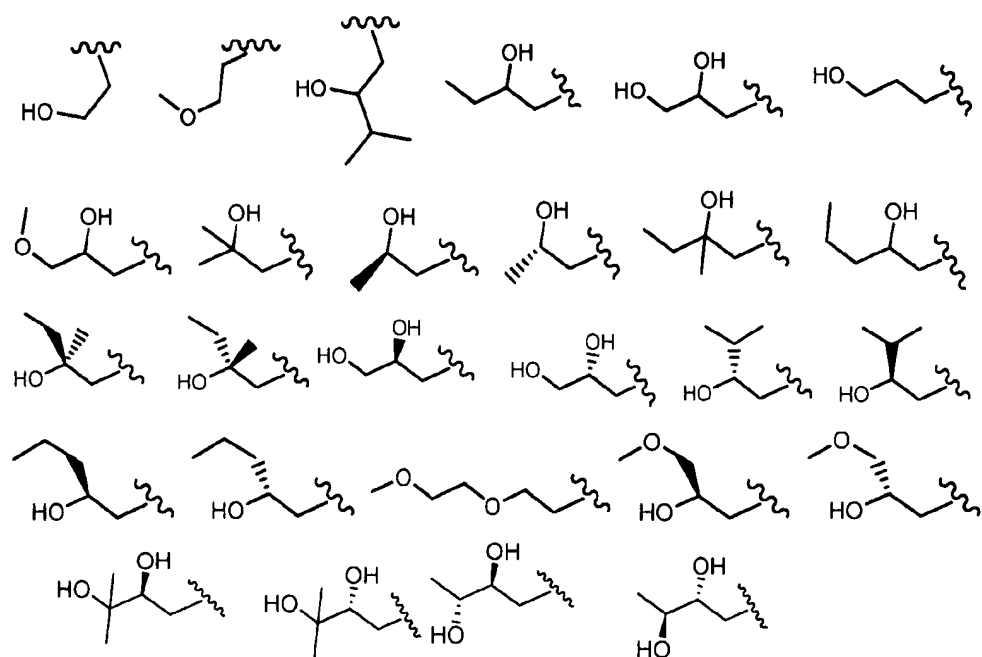
4. Соединение по п.3, где R² представляет собой

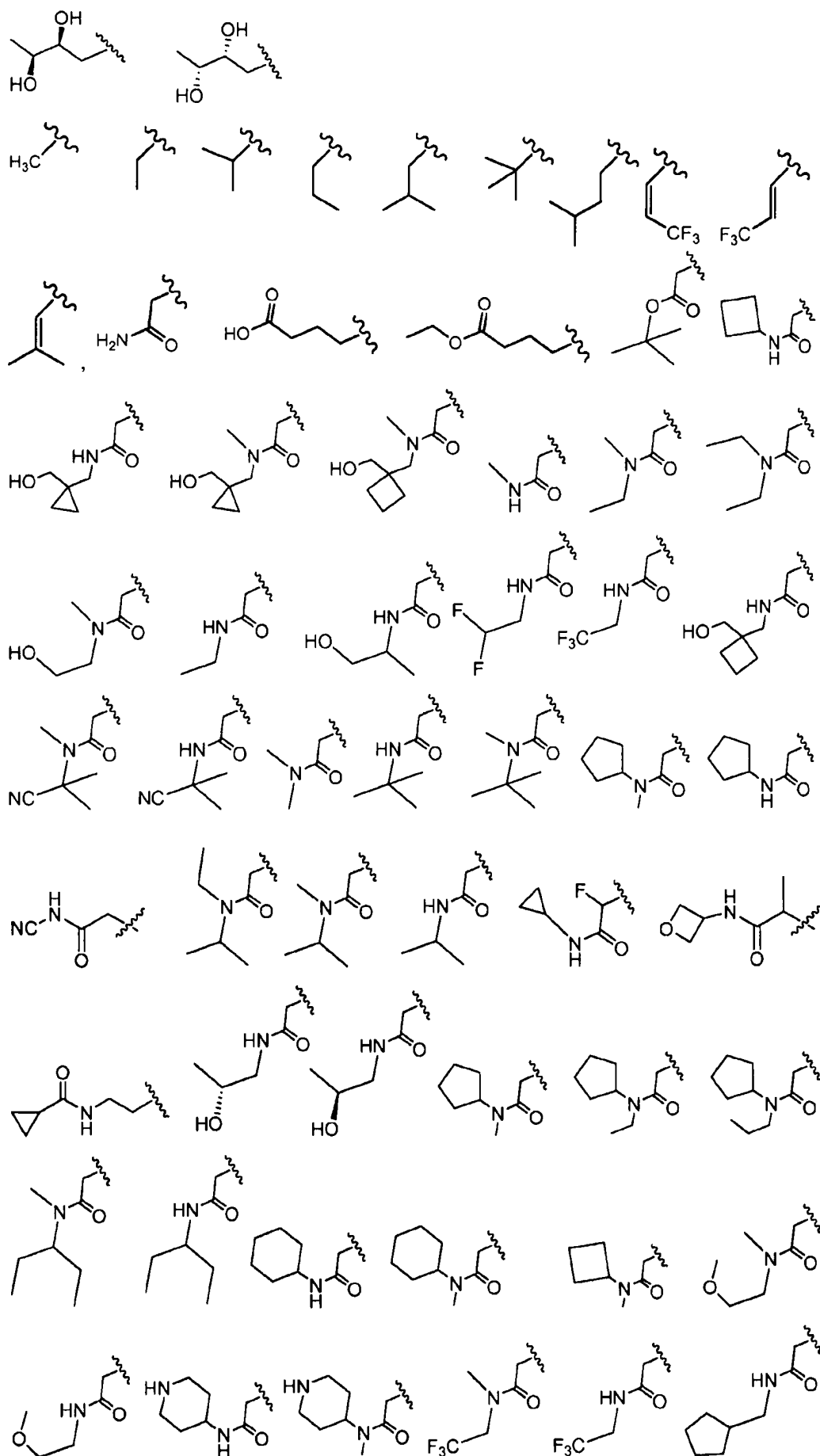


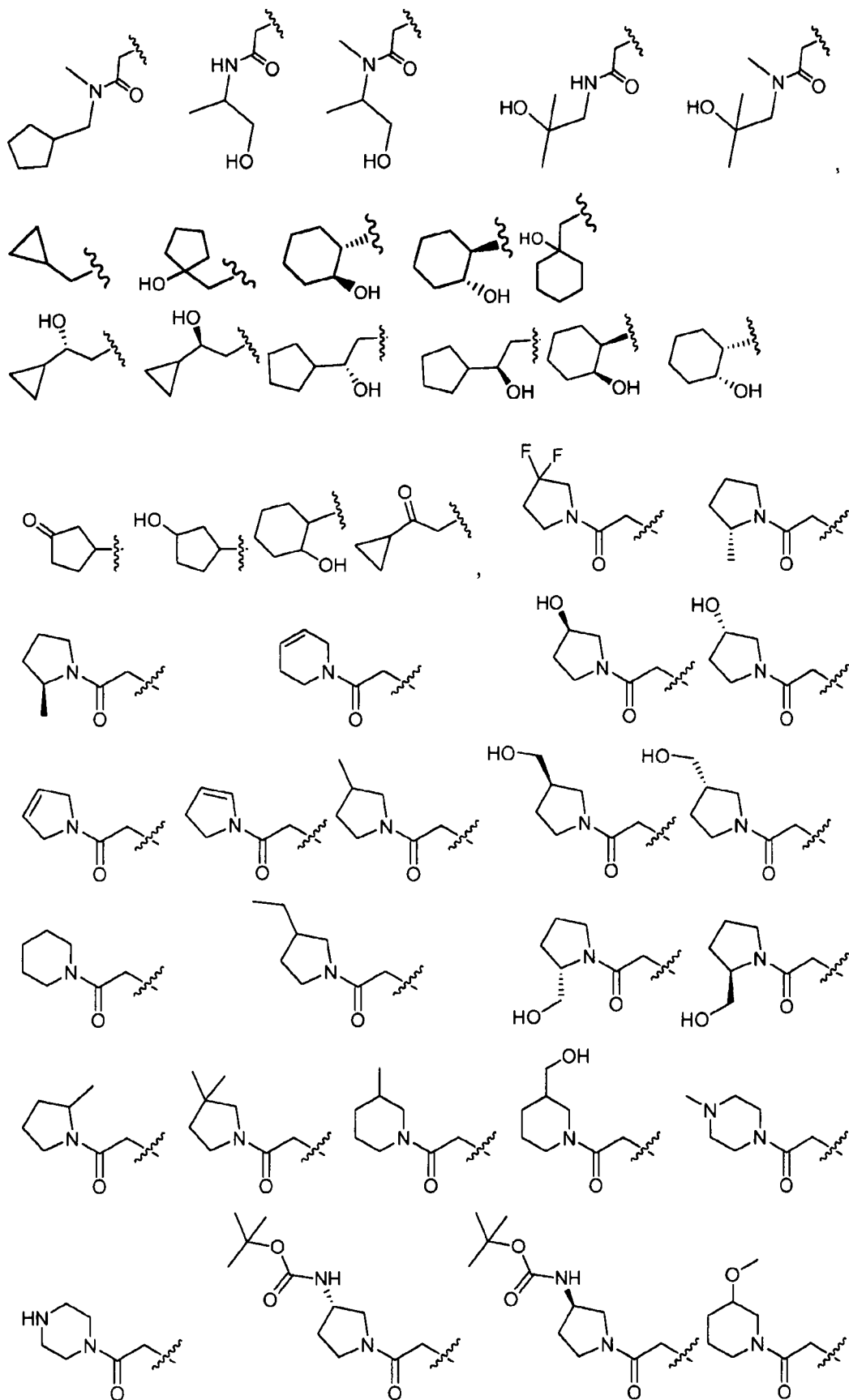
где R^{10} представляет собой водород или R^4 .

5. Соединение по п.1, где R^4 независимо представляет собой $-(C_0-C_6\text{алкил})OR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})SR^6$, галоген, $-(C_0-C_6\text{алкил})CN$, $C_1-C_6\text{алкил}$, $C_2-C_6\text{алкенил}$ или $C_2-C_6\text{алкинил}$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)OR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)NR^6NR^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})OC(O)NR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6C(O)OR^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6C(O)NR^7$ или $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6C(O)R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})(C_3-C_6\text{циклоалкил})$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)(3-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(C_0-C_6\text{алкил})(3-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6R^7$ или $-(C_0-C_6\text{алкил})CF_3$, где R^4 независимо необязательно замещен R^{15} .

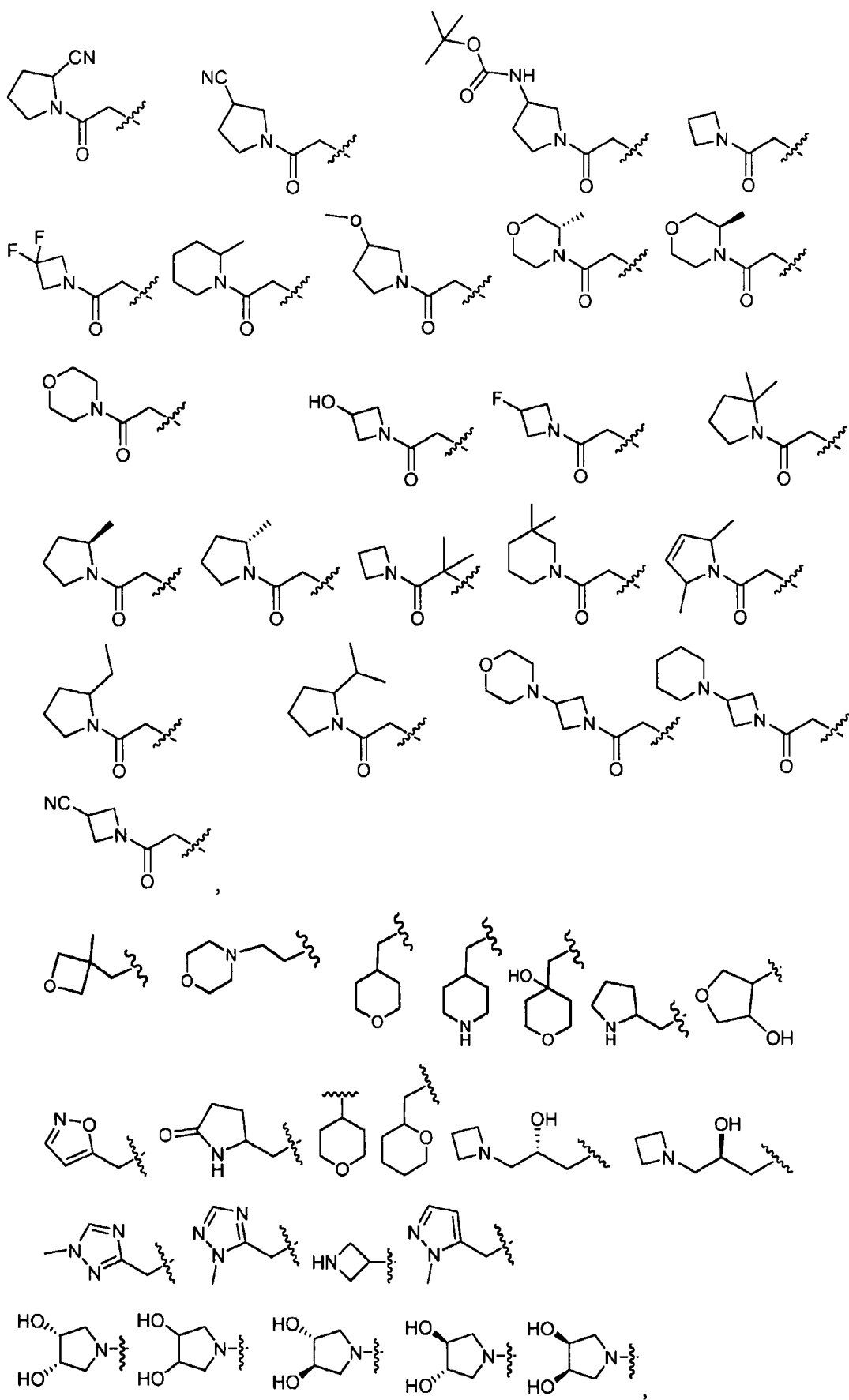
6. Соединение по п.5, где R^4 независимо выбран из F, Cl, Br, I, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CN$,

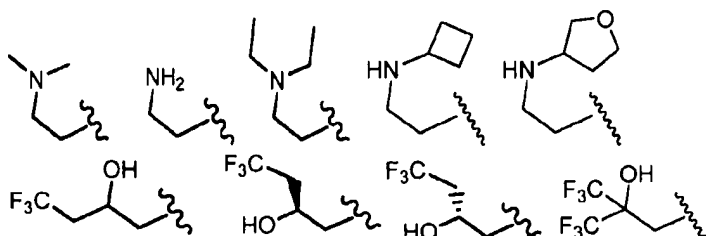






RU 2012103487 A



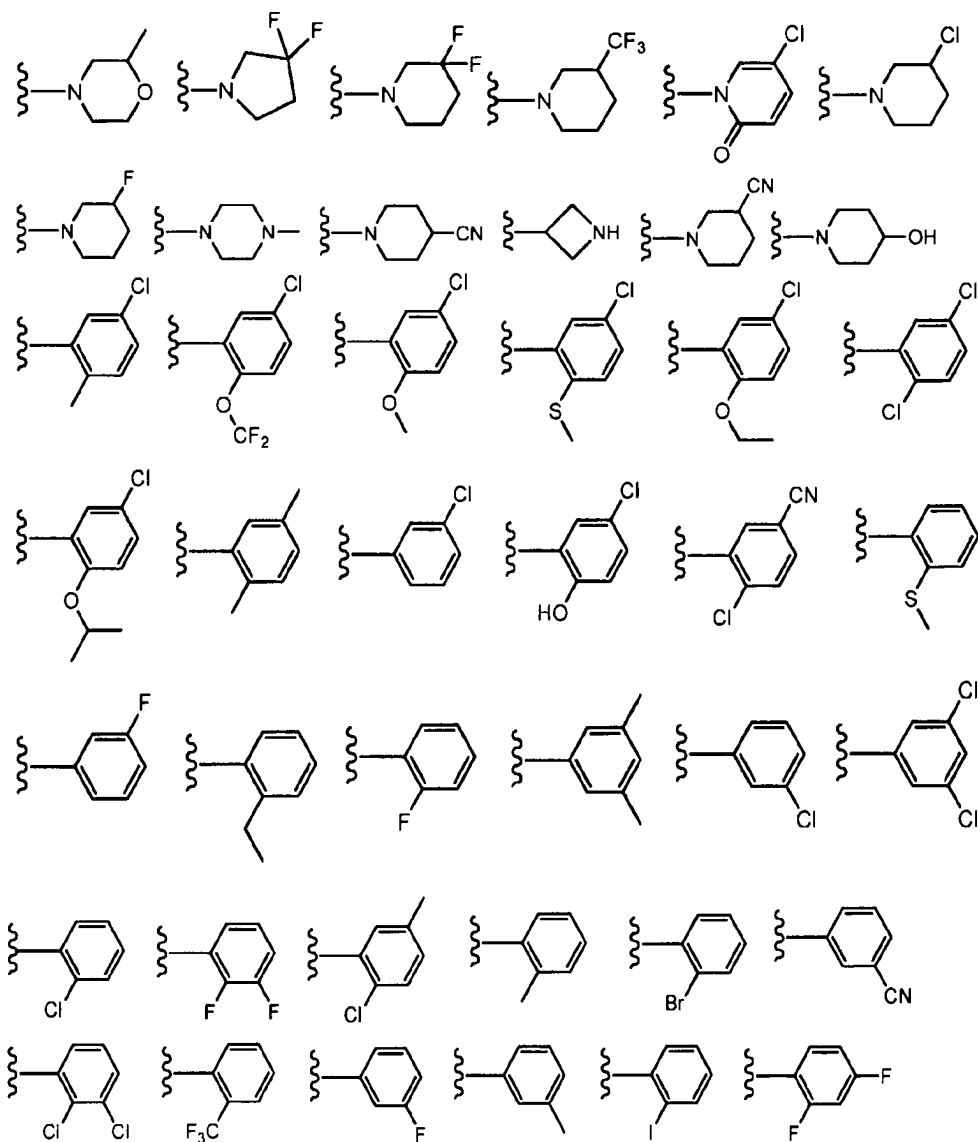


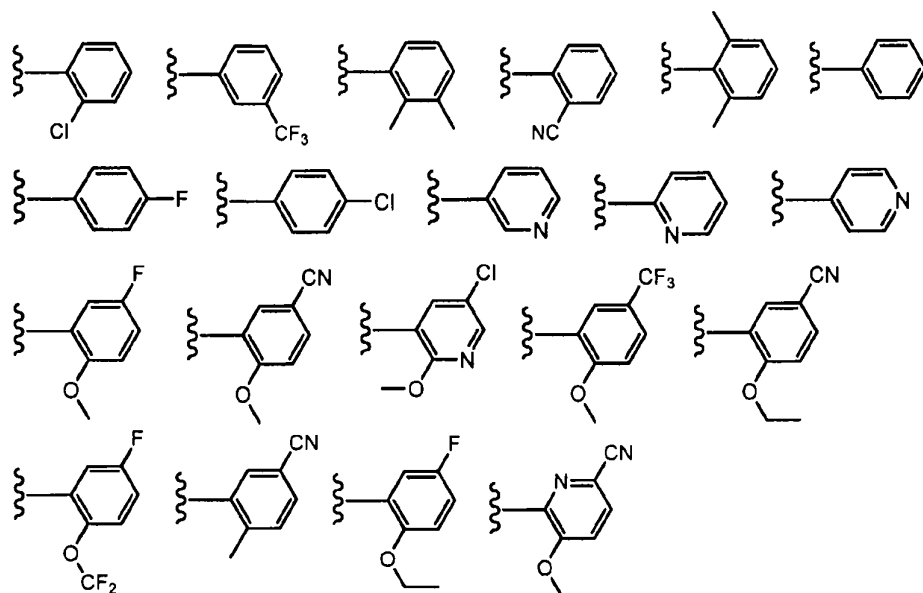
где волнистая линия соответствует точке присоединения к $\mathbb{R}^2$.

7. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил, пиридинил или 4-6-членный гетероцикл, где R^3 необязательно замещен R^5 .

8. Соединение по п.1, где R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, галоген, оксо, $-CN$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})SR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OCF_3$ или $-CF_3$, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном, C_1 - C_3 алкилом, оксо, $-CF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OR^{13}$ или $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{13}R^{14}$.

9. Соединение по п.7, где R^3 выбран из

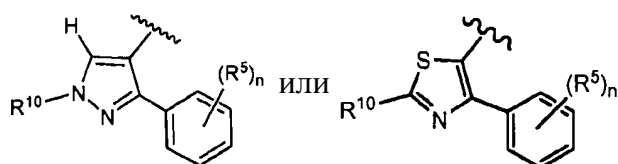




где волнистая линия соответствует точке присоединения к R^2 .

10. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 R^5 .

11. Соединение по п.1, где $-R^2-R^3$ представляет собой



где n равно 0, 1, 2 или 3.

12. Соединение по п.1, его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ или галоген;

R^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где R^2 необязательно замещен 1-3 R^4 ;

R^3 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, где R^3 необязательно замещен 1-5 R^5 ;

R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(C_0$ - C_6 алкил) OR^6 , $-(C_0$ - C_6 алкил) SR^6 , $-(C_0$ - C_6 алкил) NR^6R^7 , $-(C_0$ - C_6 алкил) CF_3 , $-(C_0$ - C_6 алкил) $C(O)R^6$, $-(C_0$ - C_6 алкил) $C(O)OR^6$, $-(C_0$ - C_6 алкил) $C(O)NR^6R^7$, $-(C_0$ - C_6 алкил) $(C_3$ - C_6 циклоалкил) или $-(C_0$ - C_6 алкил)(3-6-членный гетероцикл), где R^4 независимо необязательно замещен C_1 - C_3 алкилом, оксо, галогеном, $-CF_3$, $-OR^8$ или $-NR^8R^9$;

R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(C_0$ - C_3 алкил) CN , $-(C_0$ - C_3 алкил) OR^{11} , $-(C_0$ - C_3 алкил) SR^{11} , $-(C_0$ - C_3 алкил) $NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$ - C_3 алкил) OCF_3 , $-(C_0$ - C_3 алкил) CF_3 , $-(C_0$ - C_3 алкил) NO_2 , $-(C_0$ - C_3 алкил) $C(O)R^{11}$, $-(C_0$ - C_3 алкил) $C(O)OR^{11}$, $-(C_0$ - C_3 алкил) $C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0$ - C_3 алкил) $NR^{11}C(O)R^{12}$, -

(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂R¹¹, -(C₀-C₃алкил)NR¹¹S(O)₁₋₂R¹², -(C₀-C₃алкил)S(O)₁₋₂NR¹¹R¹², -(C₀-C₃алкил)(C₃-C₆циклоалкил), -(C₀-C₃алкил)(3-6-членный гетероцикл), -(C₀-C₃алкил)C(O)(3-6-членный гетероцикл), -(C₀-C₃алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃алкил)фенил, где R⁵ независимо необязательно замещен галогеном, C₁-C₃алкилом, оксо, -CF₃, -(C₀-C₃алкил)OR¹³ или -(C₀-C₃алкил)NR¹³R¹⁴; или

два R⁵, взятые вместе, образуют -O(CH₂)₁₋₃O-;

R⁶ независимо представляет собой водород, C₁-C₃алкил, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -S(O)₁₋₂R⁸, -NR⁸S(O)₁₋₂R⁹ или -S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, где указанный алкил независимо необязательно замещен оксо, ОН или галогеном;

R⁷ независимо представляет собой водород или C₁-C₃алкил, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном; или

R⁶ и R⁷, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом;

R⁸ и R⁹ независимо представляют собой водород или C₁-C₃алкил; или

R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом;

R¹¹ независимо представляет собой водород, C₁-C₃алкил, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹⁴, -S(O)₁₋₂R¹³, -NR¹³S(O)₁₋₂R¹⁴ или -S(O)₁₋₂NR¹³R¹⁴, где указанный алкил независимо необязательно замещен оксо, ОН или галогеном;

R¹² независимо представляет собой водород или C₁-C₃алкил, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном; или

R¹¹ и R¹², взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом; и

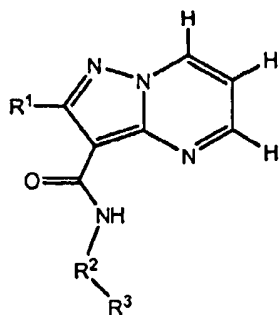
R¹³ и R¹⁴ независимо представляют собой водород или C₁-C₃алкил; или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, -CF₃ или C₁-C₃алкилом;

при условии, что указанное соединение отличается от N-(5-метил-4-(4-пропилфенил)тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида, N-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида или N-(3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида.

13. Соединение по п.1, выбранное из соединений примеров 1-508.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I



I

его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ или галоген;

R^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где R^2 необязательно замещен 1-3 R^4 ;

R^3 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл, где R^3 необязательно замещен 1-5 R^5 ;

R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(C_0-C_6\text{алкил})CN$, $-(C_0-C_6\text{алкил})OR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})SR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})CF_3$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)R^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)OH^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)NR^6R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6C(O)R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)$ 3-6-членный гетероцикл, $(C_0-C_6\text{алкил})$ $(C_3-C_6\text{циклоалкил})$, $-(C_0-C_6\text{алкил})$ фенил, $-(C_0-C_6\text{алкил})$ 5-6-членный гетероарил или $-(C_0-C_6\text{алкил})$ (3-6-членный гетероцикл), где R^4 независимо необязательно замещен R^{15} ;

R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, оксо, галоген, $-(C_0-C_3\text{алкил})CN$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})SR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OCF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})CF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NO_2$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)R^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)OR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})$ $(C_3-C_6\text{циклоалкил})$, $-(C_0-C_3\text{алкил})$ (3-6-членный гетероцикл), $-(C_0-C_3\text{алкил})$ $C(O)$ (3-6-членный гетероцикл), $-(C_0-C_3\text{алкил})$ (5-6-членный гетероарил) или $-(C_0-C_3\text{алкил})$ фенил, где R^5 независимо необязательно замещен галогеном, C_1 - C_3 алкилом, оксо, $-CF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OR^{13}$ или $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{13}R^{14}$; или

два R^5 , взятые вместе, образуют $-O(CH_2)_{1-3}O-$;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NR^8C(O)OR^9$, $-OC(O)NR^8$, $-S(O)_{1-2}R^8$, $-NR^8S(O)_{1-2}R^9$, $-S(O)_{1-2}NR^8R^9$, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где указанные R^6 и R^7 независимо

необязательно замещены R^{20} ; или

R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил; или

R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-S(O)_{1-2}R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_{1-2}R^{14}$ или $-S(O)_{1-2}NR^{13}R^{14}$, где указанные алкил, циклоалкил и гетероцикл независимо необязательно замещены оксо, C_1 - C_3 алкилом, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$ или галогеном;

R^{12} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном или оксо; или

R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород или C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный галогеном или оксо; или

R^{13} и R^{14} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-CF_3$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, оксо, галоген, $-CN$, $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{17}$, $-OC(O)NR^{16}$, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, $-C(O)(3-6-членный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил или фенил)$, где R^{15} независимо необязательно замещен галогеном, C_1 - C_3 алкилом, оксо, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}$;

R^{16} и R^{17} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом;

R^{18} и R^{19} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R^{18} и R^{19} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом;

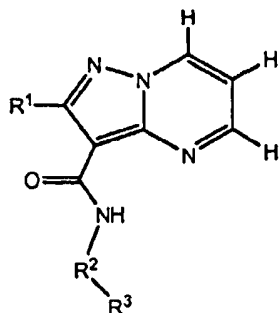
R^{20} представляет собой C_1 - C_6 алкил, оксо, галоген, $-OR^{21}$, $NR^{21}R^{22}$, $-CN$, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где R^{20} необязательно замещен оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом; и

R^{20} и R^{21} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно

замещенный оксо или галогеном; или

R^{20} и R^{21} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

15. Способ профилактики, лечения или снижения тяжести заболевания или состояния, отвечающего на ингибирование активности Janus-киназы у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I



I

его энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, $-OR^6$, $-NR^6R^7$ или галоген;

R^2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где R^2 необязательно замещен 1-3 R^4 ;

R^3 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл, где R^3 необязательно замещен 1-5 R^5 ;

R^4 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, галоген, $-(C_0-C_6\text{алкил})CN$, $-(C_0-C_6\text{алкил})OR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})SR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})CF_3$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)R^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)OR^6$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)NR^6R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})NR^6C(O)R^7$, $-(C_0-C_6\text{алкил})C(O)$ 3-6-членный гетероцикл, $-(C_0-C_6\text{алкил})$ (C_3 - C_6 циклоалкил), $-(C_0-C_6\text{алкил})$ фенил, $-(C_0-C_6\text{алкил})$ 5-6-членный гетероарил или $-(C_0-C_6\text{алкил})$ (3-6-членный гетероцикл), где R^4 независимо необязательно замещен R^{15} ;

R^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, оксо, галоген, $-(C_0-C_3\text{алкил})CN$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})SR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})OCF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})CF_3$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NO_2$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)R^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)OR^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3\text{алкил})$ (C_3 - C_6 циклоалкил), $-(C_0-C_3\text{алкил})$ (3-6-членный гетероцикл), $-(C_0-C_3\text{алкил})C(O)$ (3-6-членный гетероцикл), $-(C_0-C_3\text{алкил})$ (5-6-членный гетероарил) или $-(C_0-C_3\text{алкил})$ фенил, где R^5 независимо необязательно замещен галогеном, C_1 - C_3 алкилом,

оксо, $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{алкил})\text{OR}^{13}$ или $-(\text{C}_0\text{-C}_3\text{алкил})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; или

два R^5 , взятые вместе, образуют $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}-$;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где указанные R^6 и R^7 независимо необязательно замещены R^{20} ; или

R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CF}_3$ или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил}$; или

R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CF}_3$ или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$;

R^{11} независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, 3-6-членный гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{14}$ или $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, где указанные алкил, циклоалкил и гетероцикл независимо необязательно замещены оксо, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$, OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или галогеном;

R^{12} независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил}$, где указанный алкил независимо необязательно замещен галогеном или оксо; или

R^{11} и R^{12} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CF}_3$ или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$;

R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил}$, необязательно замещенный галогеном или оксо; или

R^{13} и R^{14} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо, $-\text{CF}_3$ или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$;

R^{15} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{алкинил}$, оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{16}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, 3-6-членный гетероцикл, $-\text{C}(\text{O})(3\text{-}6\text{-членный гетероцикл}, 5\text{-}6\text{-членный гетероарил или фенил})$, где R^{15} независимо необязательно замещен галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{16} и R^{17} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкилом}$;

R^{18} и R^{19} независимо представляют собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, необязательно

замещенный оксо или галогеном; или

R^{18} и R^{19} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом;

R^{20} представляет собой C_1 - C_6 алкил, оксо, галоген, $-OR^{21}$, $NR^{21}R^{22}$, $-CN$, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где R^{20} необязательно замещен оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом; и

R^{20} и R^{21} независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный оксо или галогеном; или

R^{20} и R^{21} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксо, галогеном или C_1 - C_3 алкилом.

16. Способ по п.15, где указанное заболевание или состояние представляет собой злокачественную опухоль, инсульт, диабет, гепатомегалию, сердечно-сосудистое заболевание, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, кистозный фиброз, вирусное заболевание, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, рестеноз, псориаз, аллергические нарушения, воспаление, неврологические нарушения, связанное с гормонами заболевание, состояние, ассоциированное с трансплантацией органов, иммунодефицитные нарушения, деструктивные нарушения костей, пролиферативные нарушения, инфекционные заболевания, состояния, ассоциированные с гибелью клеток, индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов, заболевание печени, патологические иммунные состояния, вовлекающие активацию Т-клеток, нарушения ЦНС или микропролиферативное нарушение.

17. Применение соединения по пп.1-13 для лечения воспаления.