

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

(21)(22) Заявка: 2019119893, 13.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.03.2013 US 61/785,460(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2015143542 12.10.2015

(43) Дата публикации заявки: 09.08.2019 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

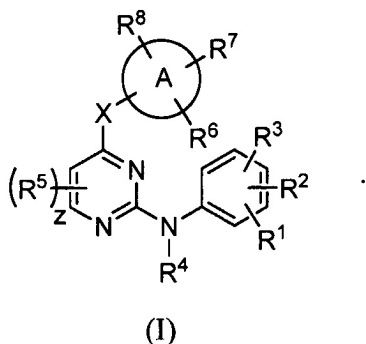
**ТОЛЕРО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.**  
(US)

(72) Автор(ы):

**МОЛЛАРД, Алексис (US),**  
**УОРНЕР, Стивен, Л. (US),**  
**ФЛИНН, Гэри, А. (US),**  
**ВАНКАЯЛАПАТИ, Харипрасад (US),**  
**БИРСС, Дэвид, Дж. (US)**(54) **ИНГИБИТОРЫ JAK2 И ALK2 И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее следующую структуру (I):

или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, таутомер или пролекарство,  
где:А обозначает 6-членное ароматическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное  
кольцо;Х является -NH-, -O-, -S(O)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH- или -C(=O)-;R<sup>1</sup> является H, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
галогеналкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой, -S(O)<sub>m</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкилом,  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;R<sup>2</sup> является галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
галогеналкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой, -S(O)<sub>m</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкилом,

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ;

$\text{R}^3$  является галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  алкенилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  алкинилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксигруппой,  $-\text{S}(\text{O})_m$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  гидроксипералкилом,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$  или  $-\text{NHCHR}^a\text{R}^b$ ;

$\text{R}^4$  является Н или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом;

$\text{R}^5$  в каждом случае наличия независимо является Н, галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксигруппой,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкоксигруппой,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  цианоалкилом или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  цианоциклоалкилом;

Каждый из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо является Н, галогеном, гидроксипералкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксигруппой,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкоксигруппой,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  цианоалкилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  цианоциклоалкилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  цианоциклоалкилалкилом или  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

$\text{R}^8$  является Н, галогеном, гидроксипералкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксигруппой,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкоксигруппой,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  цианоалкилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  цианоциклоалкилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  цианоциклоалкилалкилом,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$ , арилом или гетероарилом;

$\text{R}^9$  является -Н, -F, -Cl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$  алкенилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$  алкинилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$  циклоалкилом,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_m\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CHCH}_3\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$  или  $\text{X}-\text{CN}$ ;

Каждый из  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  независимо является -Н,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  гидроксипералкилом, или  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное насыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо совместно с атомом азота или углерода, к которому они присоединены;

m равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1, 2 или 3; и

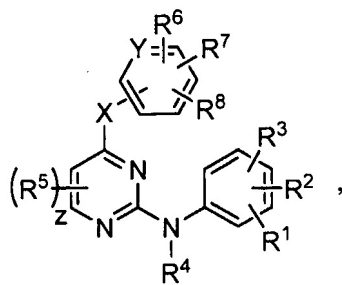
z равняется 0, 1 или 2

при условии, что:

Либо  $\text{R}^5$  не является Н, либо ни один заместитель из  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  или  $\text{R}^8$  не является  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , когда X является NH, A является 6-членным ароматическим кольцом и один заместитель из  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является 4-метилпиперазин-1-илом, а другой заместитель из  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является F или  $\text{CF}_3$ ; и

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксигруппа незамещена гетероциклилом.

2. Соединение по п. 1, в котором соединения имеет следующую структуру (II):



(II)

в которой:

X является -NH-;

Y является H или CH;

R<sup>1</sup> является H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой;

R<sup>2</sup> является галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой;

R<sup>3</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой или -NHCHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>4</sup> является H;

R<sup>5</sup> в каждом случае наличия независимо является H, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой, -CN или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> цианоалкилом;

Каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо является H, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> цианоалкилом, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> цианоциклоалкилом;

R<sup>8</sup> является H или гетероарилем; и  
z равняется 0, 1 или 2.

3. Соединение по любому из пп. 1 или 2, в котором X является -NH-.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором Y является CH.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором Y является N.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R<sup>1</sup> является H.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R<sup>1</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой.

8. Соединение по п. 7, в котором R<sup>1</sup> является метоксигруппой.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором R<sup>2</sup> является галогеном.

10. Соединение по п. 9, в котором R<sup>2</sup> является F или Cl.