

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014133390, 29.01.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.01.2012 US 61/592,443;
01.02.2012 US 61/593,775;
17.09.2012 US 61/701,916

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2016 Бюл. № 08

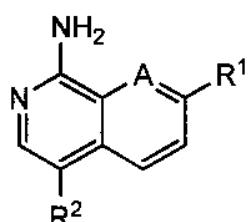
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.09.2014(86) Заявка РСТ:
EP 2013/051613 (29.01.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/113669 (08.08.2013)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара(71) Заявитель(и):
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(72) Автор(ы):
ЧЭНЬ Хуэйфэн (US),
КРОУФОРД Терри (US),
МАГНУСОН Стивен Р. (US),
НДУБАКУ Чуди (US),
ВАНГ Лан (US)

RU 2014 133 390 A

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА И НАФТИРИДИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



I

и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли,

где:

А представляет собой СН или N;

R¹ и R² независимо выбраны из:

- CN;

- C₁-C₁₂-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, атома галогена, гидрокси, C₁-C₁₂-алкоокси,

RU 2014 133 390 A

C_3 - C_{12} -циклоалкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NH-C_2-C_{12}$ -гетероарила, $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, $-NHC(O)-C_6-C_{20}$ -арила, $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -гетероарила, $-NHC(O)NH-C_1-C_{12}$ -алкила, $NHC(O)NH-C_2-C_{12}$ -гетероарила, $-NHS(O)_2-C_1-C_{12}$ -алкила и $-NHS(O)_2-C_3-C_{12}$ -циклоалкила;

- C_1-C_{12} -алкокси, незамещенного или замещенного атомом галогена;

- C_3-C_{12} -циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, атома галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1-C_{12} -алкила, C_1-C_{12} -алкокси, C_3-C_{12} -циклоалкила, C_2-C_{12} -гетероциклила, C_6-C_{20} -арила и C_2-C_{12} -гетероарила, где циклоалкил, гетероциклик, арил и гетероарил могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, OH , CN , NH_2 , $-NH(C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, C_1-C_{12} -алкила, C_1-C_{12} -алкокси, C_1-C_{12} -галогеналкила, C_1-C_{12} -гидроксиалкила, $-C(O)C_1-C_{12}$ -алкила и $-C(O)NHC_1-C_{12}$ -алкила;

- $-NHR^a$, где R^a выбран из группы, состоящей из:

- C_3-C_{12} -циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или более

C_1-C_{12} -алкилов;

- $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила и $-C(O)O-C_1-C_{12}$ -алкила;

- $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_6-C_{20} -арила, где арил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, C_1-C_{12} -алкила и C_2-C_{12} -гетероциклила;

- $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси- C_6-C_{20} -арила, где арил является незамещенным или замещен атомом галогена;

- $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_2-C_{12} -гетероарила, где гетероарил является незамещенным или замещен C_1-C_{12} -алкилом;

- $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C_1-C_{12} -алкила, $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-NH-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NH-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-N(C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкил) $_2$;

- $-C(O)OH$;

- $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкокси;

- $-C(O)NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:

- H ;

- $-C_1-C_{12}$ -алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:

- OH , CN , NH_2 , $-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, $-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}$ -циклоалкил), $-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}$ -алкил);

- C_2-C_{12} -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и

C_1 - C_{12} -алкила;

- $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и C_1 - C_{12} -алкила;

- $-SO_2-C_2-C_{12}$ -гетероциклила;

- арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила, C_1 - C_{12} -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -алкиленил- NH_2 и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1 - C_{12} -алкилом; и

- C_2-C_{12} -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$ и $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$;

- $-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп;

- $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C_1 - C_{12} -алкила, $-SO_2-C_1-C_{12}$ -алкила, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-C(O)-NH-C_3-C_{12}$ -циклоалкила;

- C_6-C_{20} -арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -гидроксиалкила, C_1 - C_{12} -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -алкиленил- NH_2 и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1 - C_{12} -алкилом;

- C_6-C_{20} -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -гидроксиалкила и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1 - C_{12} -алкилом;

- $-O-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, $-O-C_6-C_{20}$ -арила и $-O-C_6-C_{20}$ -гетероарила, где циклоалкил, гетероциклик, арил и гетероарил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, циано, C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси и $-C(O)-NH_2$;

- C_2-C_{12} -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:

- атома галогена,

- оксо,

- $-NH_2$;

- C_1-C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: OH , атома галогена, C_1-C_{12} -алкокси, $-C(O)-NH-C_1-C_{12}$ -алкила и C_2-C_{12} -гетероарила, где гетероарил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C_1-C_{12} -алкила, C_1-C_{12} -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси и $-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$;

- C_1-C_{12} -алкоокси;
- $-C(O)-R^d$, где R^d выбран из группы, состоящей из C_1-C_{12} -алкила,
- C_2-C_{12} -гетероциклила, $-NH_2$, $-NH-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-O-C_1-C_{12}$ -алкила;
- $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$;
- $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$;
- $-NH(CO)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$;
- $-NH(CO)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_1-C_{12}\text{-алкоокси}$;
- $-NH(CO)O-C_1-C_{12}\text{-алкила}$;
- $-NH(CO)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})-C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$;
- $-NH(CO)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо, C_1-C_{12} -алкила, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила и $-S(O)_2-C_1-C_{12}$ -алкила;
- $-NH(CO)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, C_1-C_{12} -алкила и $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила;
- $-NH(CO)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}$ -гетероарила, где гетероарил является незамещенным или замещен C_1-C_{12} -алкилом; и
- C_3-C_{12} -циклоалкила, C_2-C_{12} -гетероциклила, C_6-C_{20} -арила или C_2-C_{12} -гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: OH , C_1-C_{12} -алкила, C_1-C_{12} -галогеналкила, C_1-C_{12} -гидроксиалкила, $C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_1-C_{12}$ -алкоокси, $-NH-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-C(O)N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$ и $-S(O)_2-C_1-C_{12}$ -алкила;
- C_6-C_{20} -арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена;
 - CN ;
 - OH ;
 - NH_2 ;
- C_1-C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена;
 - OH ;
 - $NH(C_1-C_{12}\text{-алкил})$, где алкил является незамещенным или замещен OH или $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C(O)N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, (C_3-C_{12} -циклоалкил, C_2-C_{12} -гетероциклик), где циклоалкил или гетероциклик является незамещенным или замещен C_1-C_{12} -алкилом;
 - $-NH(C_2-C_{12}\text{-гетероциклик})$, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо и C_1-C_{12} -алкила;
 - $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})(C_2-C_{12}\text{-гетероциклик})$, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо и C_1-C_{12} -алкила;
 - $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})(C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_1-C_{12}\text{-алкоокси})$;

- $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила;
- $-NH(C_3-C_{12}\text{-циклоалкил})$, где циклоалкил является незамещенным или замещен атомом галогена, C_1-C_{12} -гидроксиалкилом;
- C_2-C_{12} -гетероциклила, который является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена, оксо, OH , $C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $C_1-C_{12}\text{-гидроксиалкила}$, $C_1-C_{12}\text{-алкокси}$, $C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C(O)N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})-C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_{12}\text{-алкил})$, $-C(O)NH(C_1-C_{12}\text{-галогеналкил})$, $-C(O)NH(C_1-C_{12}\text{-гидроксиалкил})$, $-S(O)_2-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-S(O)_2-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C(O)NH(C_2-C_{12}\text{-гетероциклил})$, $-C(O)N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$ и $-C(O)-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен $C_1-C_{12}\text{-алкилом}$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, $-S(O)_2-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, или $C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $C_1-C_{12}\text{-алкокси}$, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена и $C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $C_1-C_{12}\text{-алкокси}$, незамещенного или замещенного $C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $C_1-C_{12}\text{-галогеналкокси}$;
 - $-NH-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$;
 - $-NH-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $-NH-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_6-C_{20}\text{-арила}$, где $C_6-C_{20}\text{-арил}$ является незамещенным или замещен атомом галогена;
 - $-NH-C_2-C_{12}\text{-гетероциклил}-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $-NHC(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$, где $C_1-C_{12}\text{-алкильная}$ группа является незамещенной или замещена одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, $C_1-C_{12}\text{-алкокси}$, $-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C_3-C_{12}\text{-циклоалкила}$ и $-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен оксо;
 - $-NHC(O)-C_1-C_{12}\text{-алкокси}$;
 - $-NHC(O)-C_3-C_{12}\text{-циклоалкила}$, где циклоалкил является незамещенным или замещен атомом галогена;
 - $-NHC(O)-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $C_1-C_{12}\text{-алкила}$ и $-C(O)-C_1-C_{12}\text{-алкила}$;
 - $-NHC(O)NH-C_3-C_{12}\text{-циклоалкила}$, где циклоалкил является незамещенным или замещен OH ;
 - $-NH(SO_2)-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен $C_1-C_{12}\text{-алкилом}$;
 - $-NH(SO_2)-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $-C(O)NH_2$;
 - $-C(O)NH-C_1-C_{12}\text{-алкила}$;
 - $-C(O)NH-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$;
 - $-C(O)NH-C_1-C_{12}\text{-алкиленил}-C_2-C_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы,

состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, $-C(O)NH-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила и $-C(O)NH-C_3-C_{12}$ -циклоалкила; и

- C_3 - C_{12} -циклоалкила, C_2 - C_{12} -гетероциклила, C_6 - C_{20} -арила; C_2 - C_{12} -гетероарила и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероарила, где циклоалкил, гетероциклик, арил и гетероарил могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, оксо, OH , CN , NH_2 , $-NH(C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -галогеналкила, C_1 - C_{12} -гидроксиалкила, $-C(O)C_1-C_{12}$ -алкила и $-C(O)NHC_1-C_{12}$ -алкила;

- C_2 - C_{12} -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:

- оксо,

- атома галогена,

- CN ,

- NH_2 ,

- $-NH-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $N(C_1-C_{12}$ -алкиленил) $_2$,

- $-NH-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_2-C_{12} -гетероциклила;

- C_1 - C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$ и $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где C_2 - C_{12} -гетероциклик является незамещенным или замещен C_1 - C_{12} -алкилом;

- $-C(O)-NH_2$,

- $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил),

- $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$,

- C_3 - C_{12} -циклоалкила, C_2 - C_{12} -гетероциклила, C_6 - C_{20} -арила, C_2 - C_{12} -гетероарила, где циклоалкил, гетероциклик, арил и гетероарил могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, OH , CN , NH_2 , $-NH(C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -галогеналкила, C_1 - C_{12} -гидроксиалкила, $-C(O)C_1-C_{12}$ -алкила и $-C(O)NHC_1-C_{12}$ -алкила;

при условии, что, когда А представляет собой CH , R^1 представляет собой фенил, который является незамещенным или замещен атомом галогена.

2. Соединение по п. 1, где:

А представляет собой CH или N ;

R^1 представляет собой C_6 - C_{20} -арил, незамещенный или замещенный одним или более атомов галогена, CN или C_1 - C_{12} -алкилом, незамещенным или замещенным одним или более атомов галогена; или

C_2 - C_{12} -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и C_1 - C_{12} -алкила;

R^2 представляет собой:

- CN ;

- C_1 - C_{12} -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из циано, атома галогена, гидрокси, C_1 - C_{12} -алкокси, C_3 - C_{12} -циклоалкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NH-C_2-C_{12}$ -гетероарила, $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -алкила;

-C₁₂-алкила, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкила, -NHC(O)-C₆-C₂₀-арила, -NHC(O)-C₂-C₁₂-гетероарила, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкила, NHC(O)NH-C₂-C₁₂-гетероарила, -NHS(O)₂-C₁-C₁₂-алкила и -NHS(O)₂-C₃-C₁₂-циклоалкила;

- -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклик, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-гидроксиалкила, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(H)(C₁-C₁₂-алкил), -C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -C₁-C₁₂-алкиленил-C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -NH-C(O)-C₁-C₁₂-алкила, -NH-C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкила и -N(C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил)₂;
- -C(O)OH;
- -C(O)-C₁-C₁₂-алкокси;
- -C(O)NR^bR^c, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:
- H;
- -C₁-C₁₂-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:

 - OH, CN, NH₂, -C₃-C₁₂-циклоалкила, -C(O)-NH₂, -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклила, -N(H)(C(O)-C₁-C₁₂-алкил), -N(H)(C₁-C₁₂-алкил), -N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -NHC(O)-NH(C₃-C₁₂-циклоалкил), -NHC(O)-NH(C₁-C₁₂-алкил);
 - C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и C₁-C₁₂-алкила;
 - -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и C₁-C₁₂-алкила;
 - -SO₂-C₂-C₁₂-гетероциклила;
 - C₆-C₂₀-арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-алкокси, -C₁-C₁₂-гидроксиалкила, C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси; C₁-C₁₂-алкиленил-NH₂ и -O-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом; и
 - C₂-C₁₂-гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-алкокси, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(H)(C₁-C₁₂-алкил), -C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂ и -C₁-C₁₂-алкиленил-C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂;
 - -C₃-C₁₂-циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигруппой;
 - -C₂-C₁₂-гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C₁-C₁₂-алкила, -SO₂-C₁-C₁₂-алкила, -C(O)-C₁-C₁₂-алкила, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(H)(C₁-C₁₂-алкил), -C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -C(O)-C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси, -C₁-C₁₂-алкиленил-C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкила и -C(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкила;
 - C₆-C₂₀-арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-алкокси, -C₁-C₁₂-гидроксиалкила, C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси; C₁-C₁₂-алкиленил-NH₂ и

-O-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом;

- C₆-C₂₀-гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-гидроксиалкила и

-O-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом;

- C₂-C₁₂-гетероарил, незамещенный или замещенный C₁-C₁₂-алкилом, где алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂ и -C₂-C₁₂-гетероциклила, где C₂-C₁₂-гетероциклик является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом;

при условии, что, когда А представляет собой CH, R¹ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена.

3. Соединение по п. 1, где:

А представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой C₆-C₂₀-арил, замещенный одним, двумя или тремя атомами галогена;

R² представляет собой:

- CN;

- C₁-C₁₂-алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из -NH₂, -NH-C₁-C₁₂-алкила, -NHC(O)

-C₃-C₁₂-циклоалкила, -NHC(O)-C₆-C₂₀-арила и -NHS(O)₂-C₃-C₁₂-циклоалкила;

- -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: -C₁-C₁₂-гидроксиалкила,

-C₁-C₁₂-алкиленил-C(O)-N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -NH-C(O)-C₁-C₁₂-алкила, -NH-C(O)

-C₃-C₁₂-циклоалкила и -N(C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил)₂;

- -C(O)OH;

- -C(O)-C₁-C₁₂-алкокси;

- -C(O)NR^bR^c, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:

- H;

- -C₁-C₁₂-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:

- OH, CN, NH₂, -C₃-C₁₂-циклоалкила, -C(O)-NH₂, -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклила, -N(H)(C(O)-C₁-C₁₂-алкил), -N(H)(C₁-C₁₂-алкил), -N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -NHC(O)-NH(C₃-C₁₂-циклоалкил), -NHC(O)-NH(C₁-C₁₂-алкил);

- C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и C₁-C₁₂-алкила;

- -C(O)-C₂-C₁₂-гетероциклила;

- -SO₂-C₂-C₁₂-гетероциклила;

- C₆-C₂₀-арила, незамещенного или замещенного C₁-C₁₂-алкокси; и

- C₂-C₁₂-гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(H)(C₁-C₁₂-алкил)

и $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$;

- $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп;

- $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{H})(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкиленил- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкиленил- $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкила и $-\text{C}(\text{I})\text{NH}\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкила;

- $-\text{C}_6\text{-C}_{20}$ -арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкокси, $-\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -гидроксиалкила, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкиленил- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкиленил- NH_2 и $-\text{O}\text{-C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкилом;

- $-\text{C}_6\text{-C}_{20}$ -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, незамещенного или замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероцикликом, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -гидроксиалкила и $-\text{O}\text{-C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкилом;

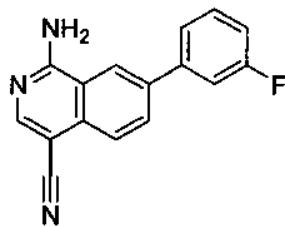
- $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероарил, незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкилом, где алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$ и $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкилом;

при условии, что, когда А представляет собой CH , R^1 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена.

4. Соединение по п. 1, где А представляет собой CH .

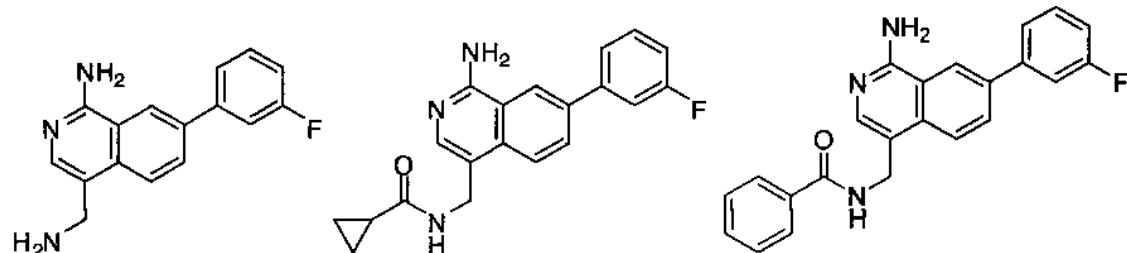
5. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой CN .

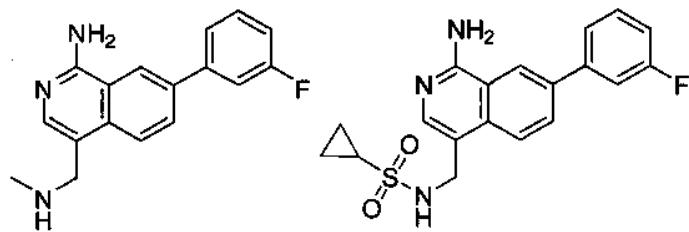
6. Соединение по п. 5, представляющее собой следующее соединение:



7. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}\text{-C}_1\text{-C}_{12}$ -алкила, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкила, $-\text{NHC}(\text{O})\text{-C}_6\text{-C}_{20}$ -арила и $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{-C}_3\text{-C}_{12}$ -циклоалкила.

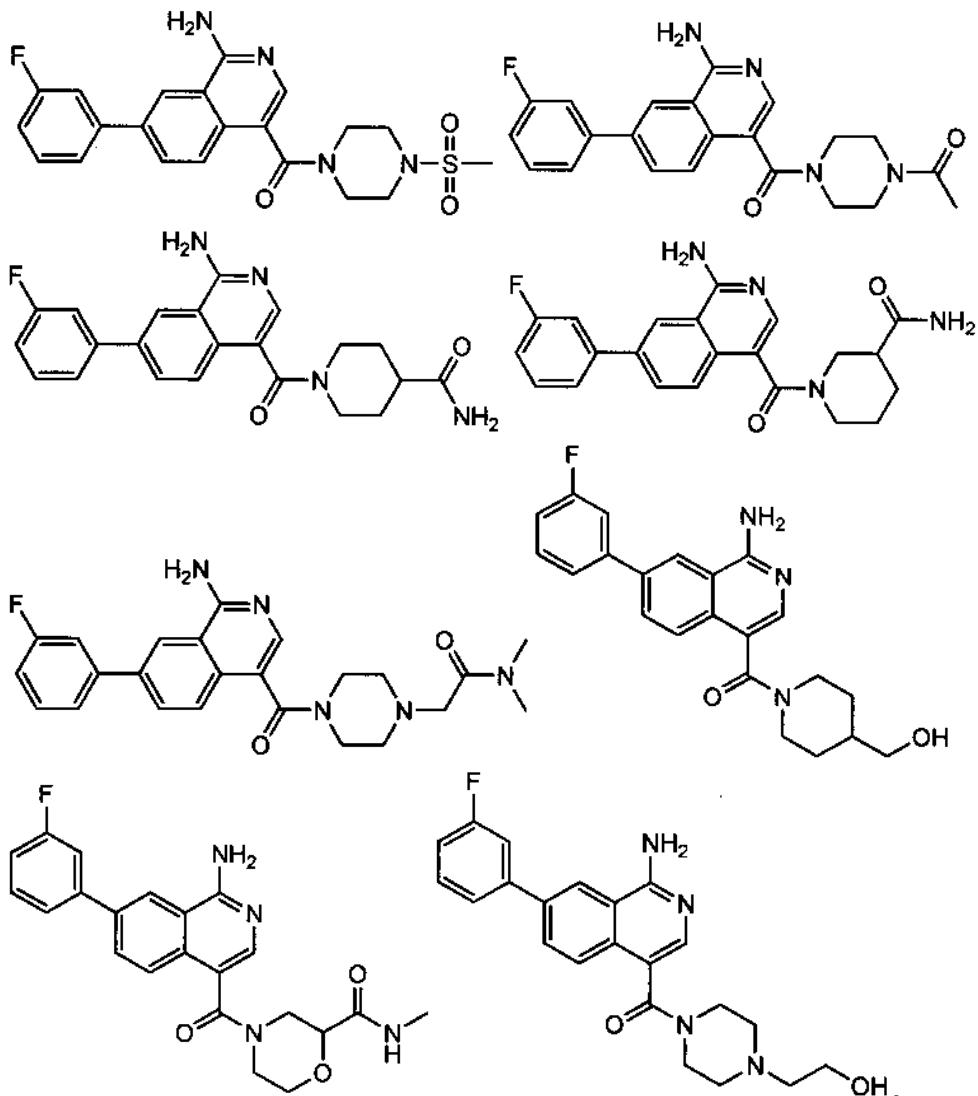
8. Соединение по п. 7, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





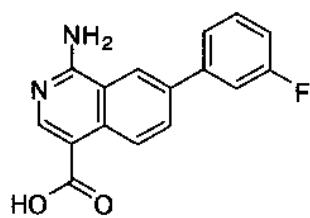
9. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклик, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила и $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$.

10. Соединение по п. 9, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



11. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C(O)OH$.

12. Соединение по п. 11, представляющее собой следующее соединение:

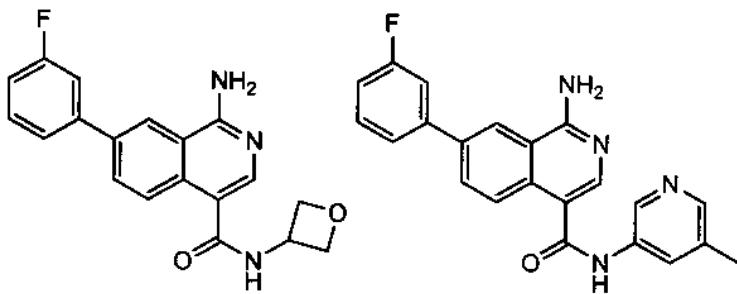


13. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:

- H;

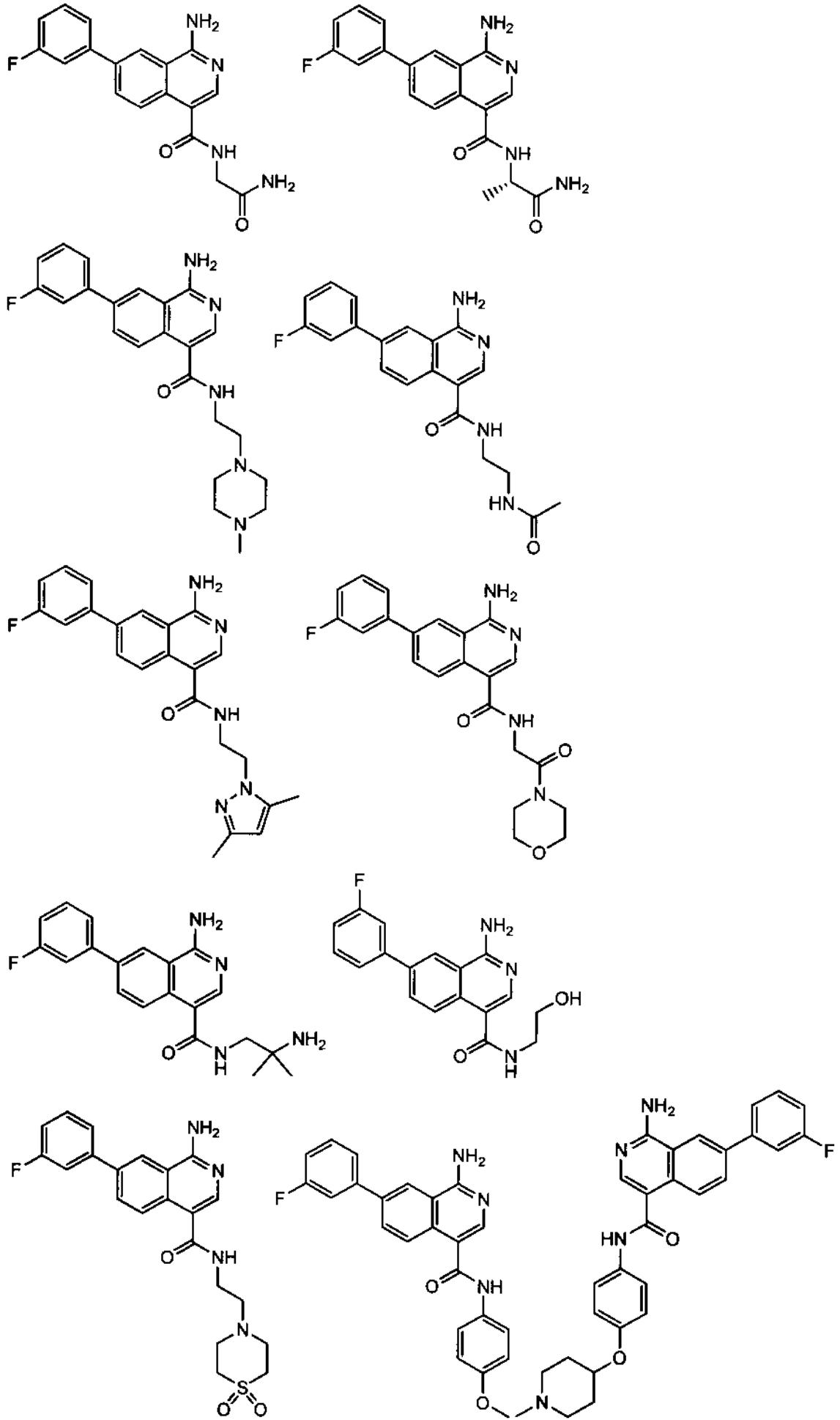
- C_1-C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - OH, CN, NH₂, $-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, $-N(H)(C(O)-C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-N(C_1-C_{12}$ -алкил)₂, $-NHC(O)-NH(C_3-C_{12}$ -циклоалкил), $-NHC(O)-NH(C_1-C_{12}$ -алкил);
 - C_2-C_{12} -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидрокси и C_1-C_{12} -алкила;
 - $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила;
 - $-SO_2-C_2-C_{12}$ -гетероциклила;
 - C_6-C_{20} -арила, незамещенного или замещенного C_1-C_{12} -алкокси; и
 - C_2-C_{12} -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1-C_{12} -алкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил) и $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил)₂;
 - $-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп;
 - $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо, гидрокси, C_1-C_{12} -алкила, $-SO_2-C_1-C_{12}$ -алкила, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил)₂, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил)₂, $-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-C(O)-NH-C_3-C_{12}$ -циклоалкила;
 - C_6-C_{20} -арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1-C_{12} -алкила, C_1-C_{12} -алкокси, $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила, C_1-C_{12} -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, C_1-C_{12} -алкиленил- NH_2 и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1-C_{12} -алкилом; и
 - C_6-C_{20} -гетероарила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1-C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{12} -гетероциклилом, C_1-C_{12} -гидроксиалкила и $-O-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного C_1-C_{12} -алкилом.

14. Соединение по п. 13, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A

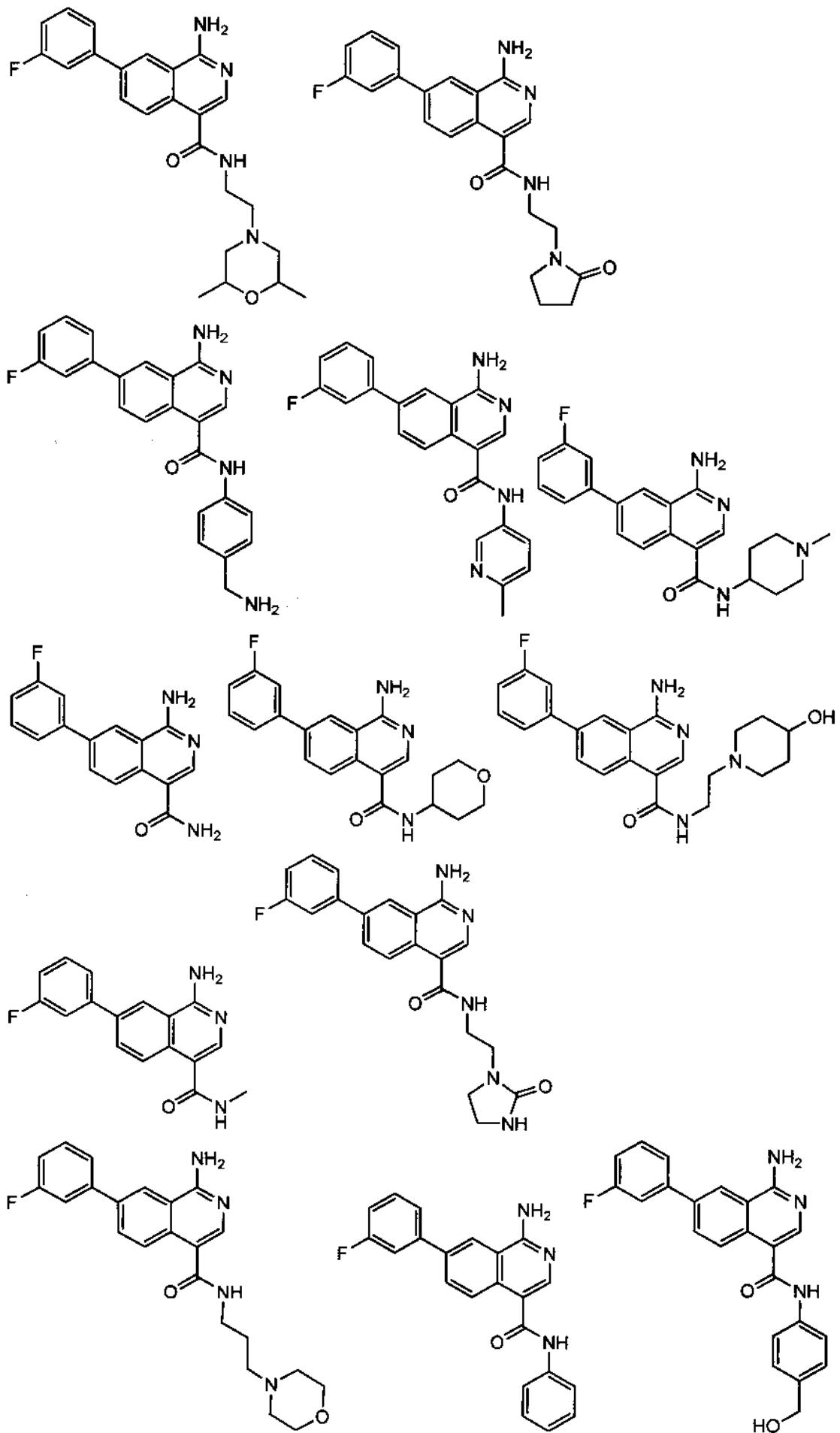
R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A



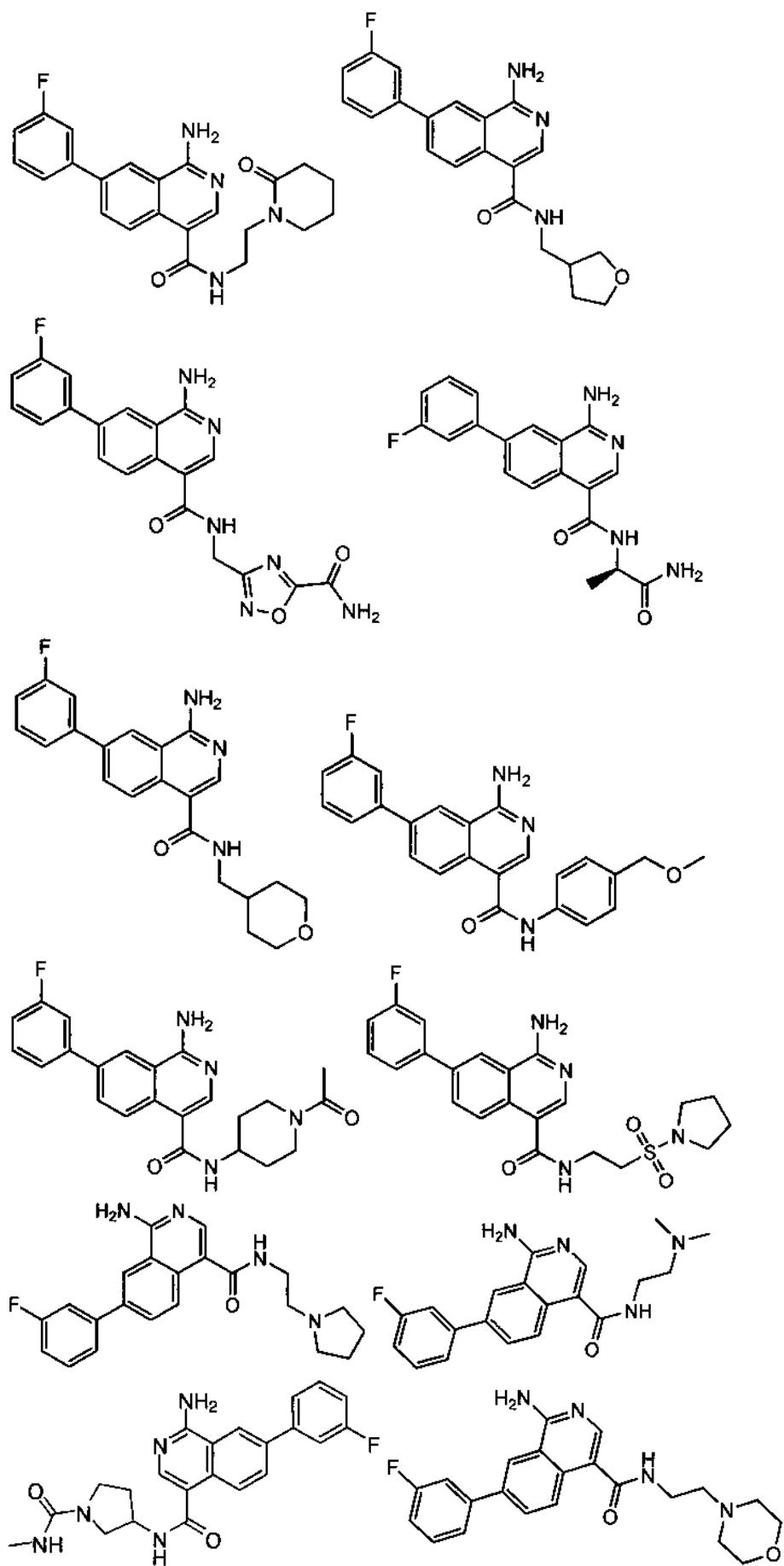
R U 2014133390 A

R U 2014133390

A

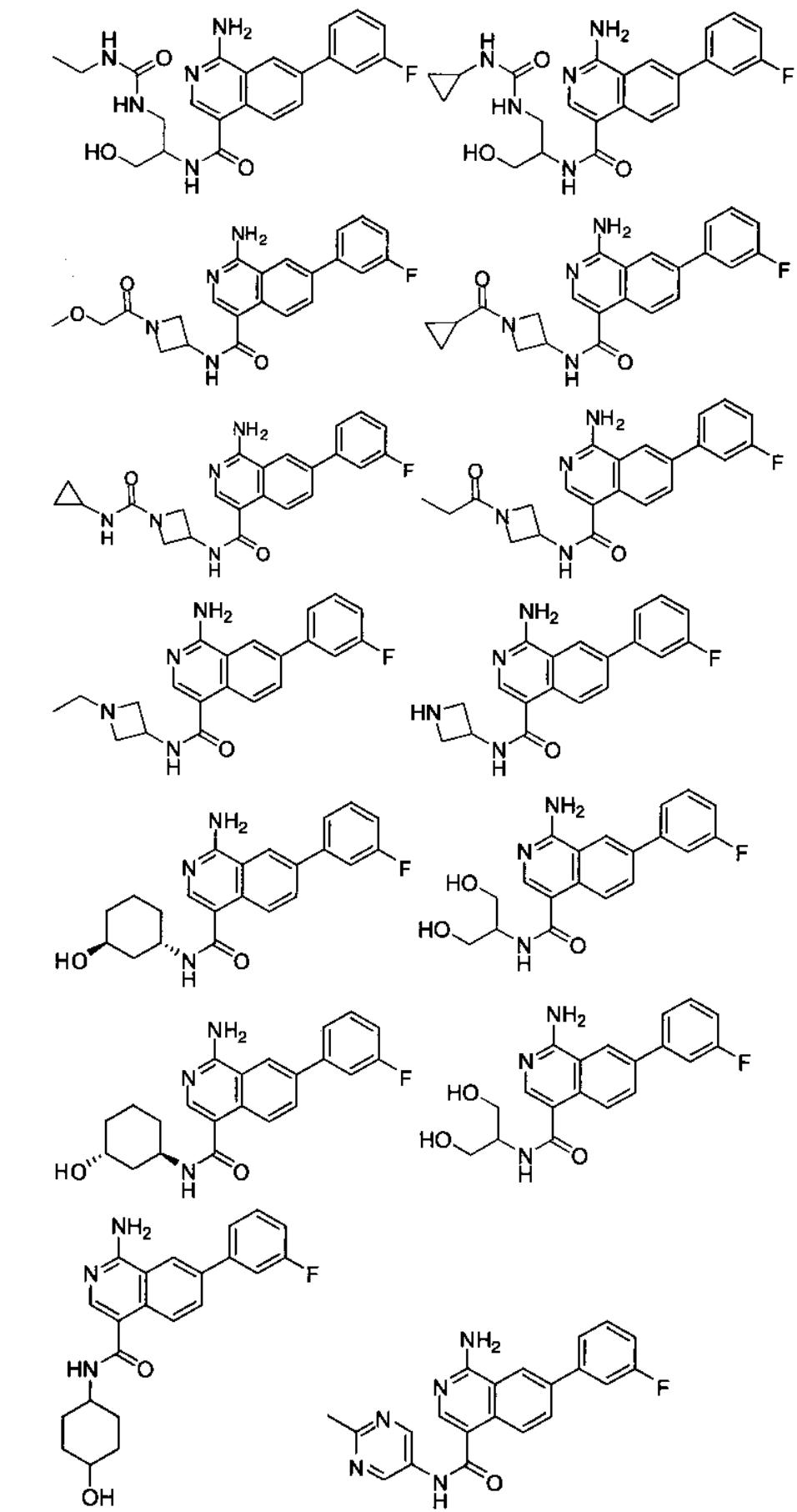


R U 2014133390 A



R U 2014133390 A

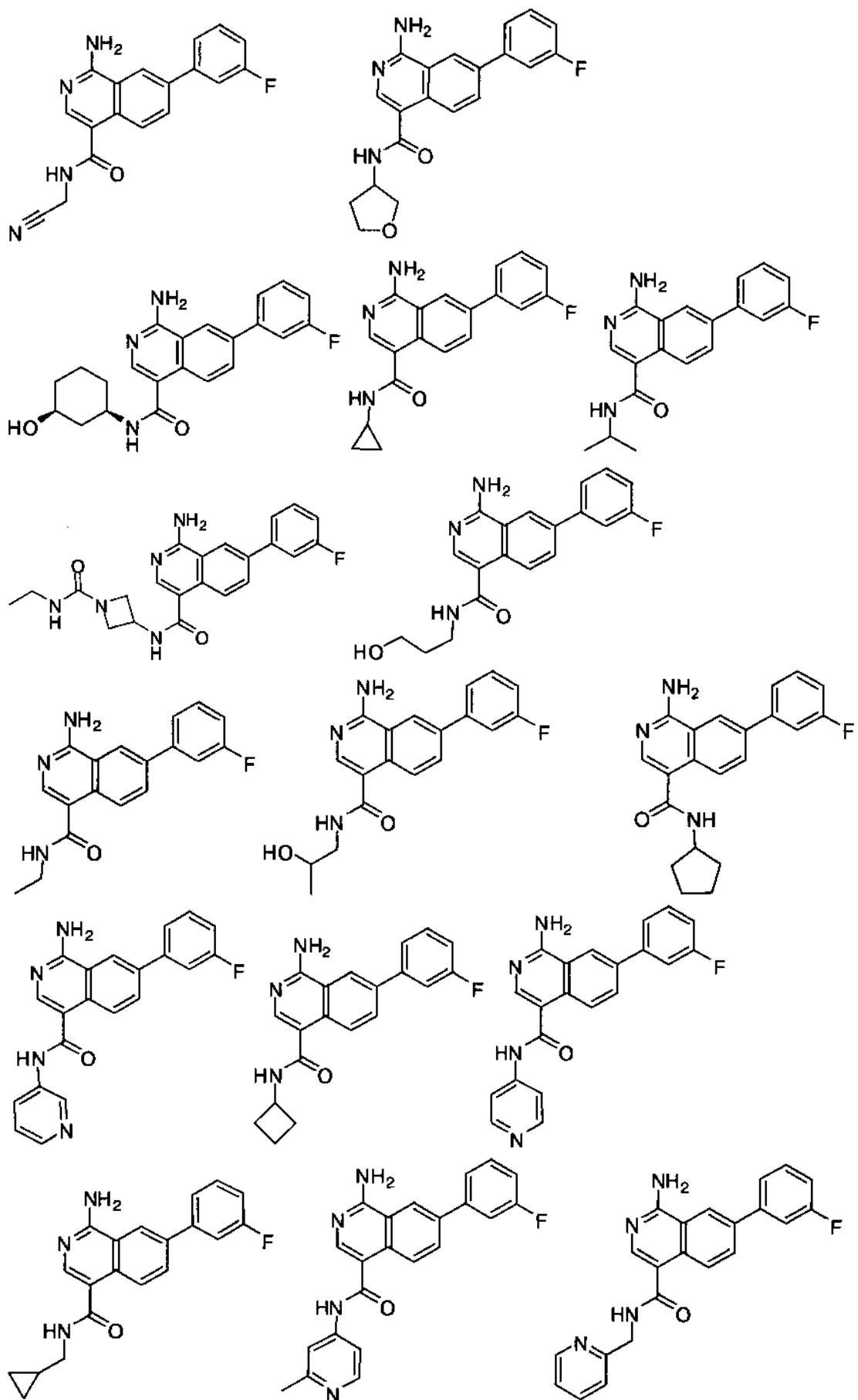
R U 2 0 1 4 1 3 3 9 0 A



R U 2 0 1 4 1 3 3 9 0 A

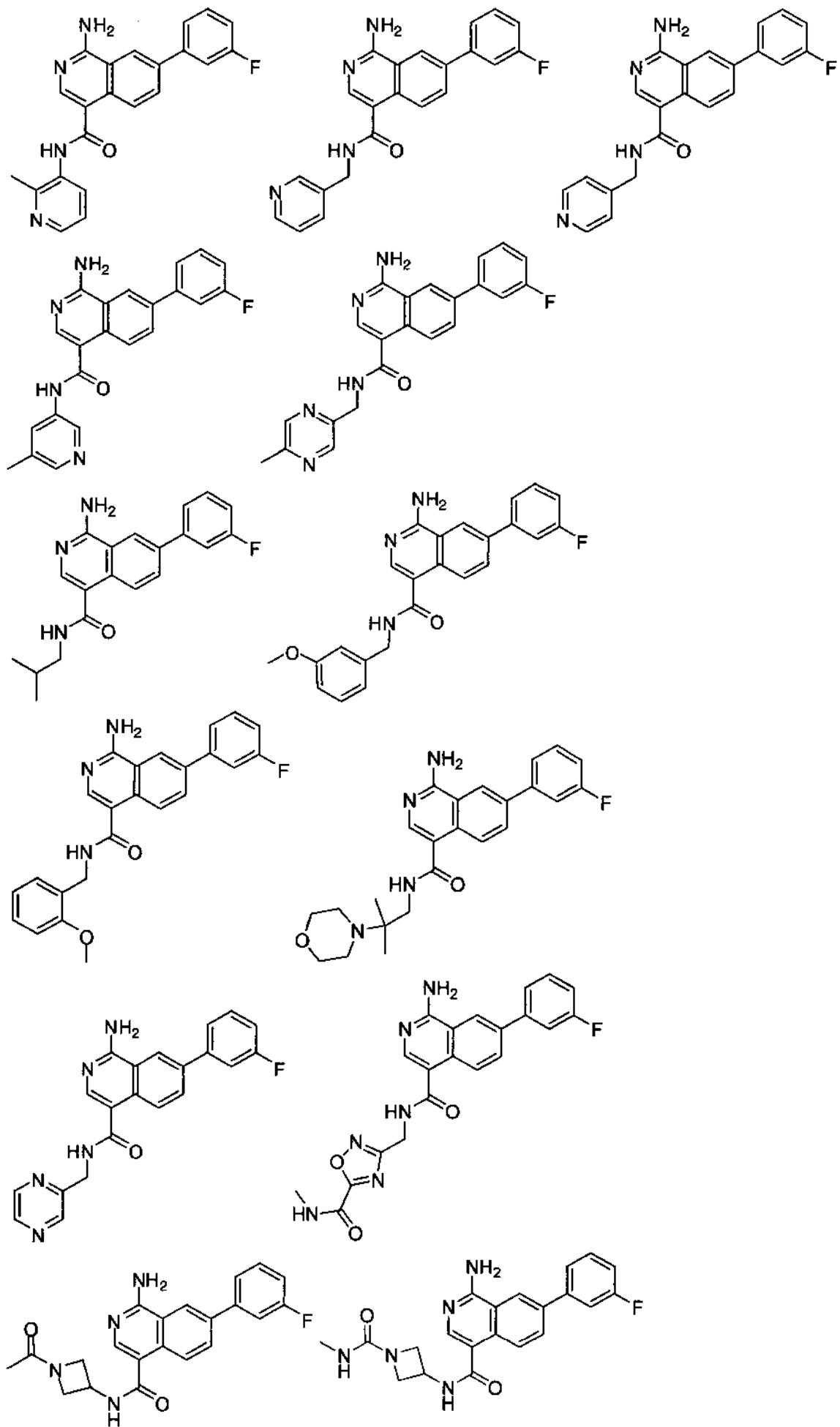
R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A

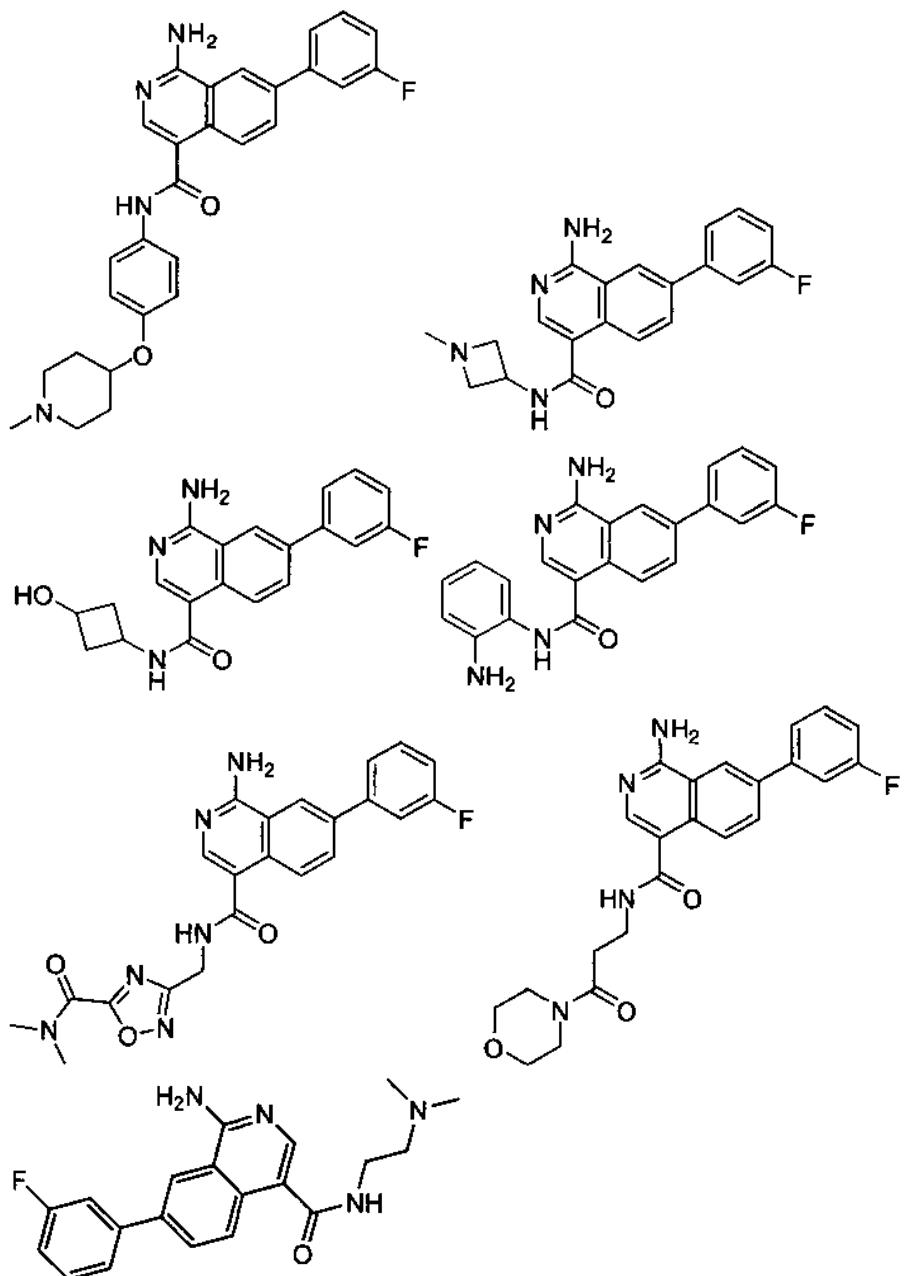
R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A



R U 2014133390 A

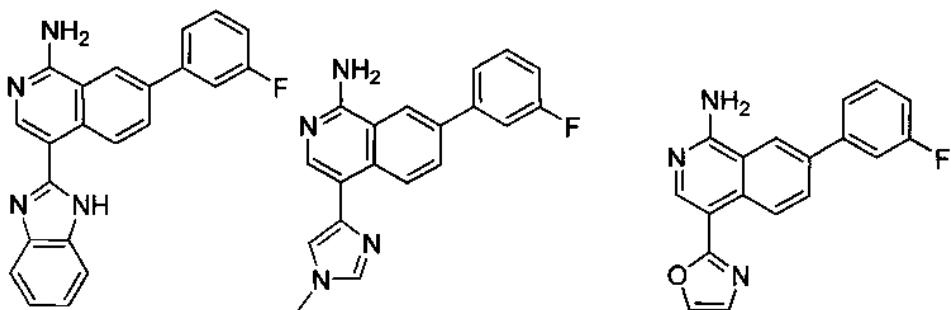
R U 2014133390 A

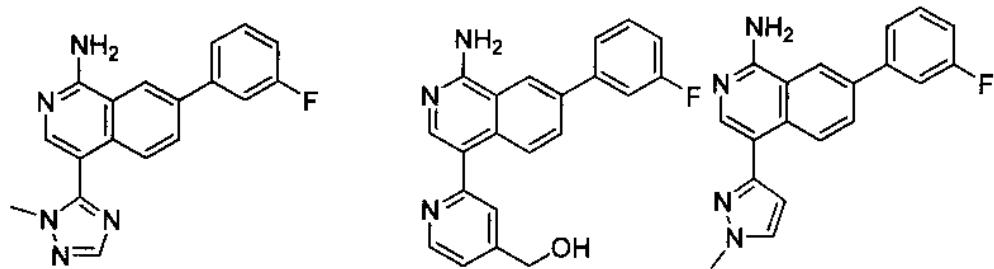




15. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C_2-C_{12}$ -гетероарил, незамещенный или замещенный C_1-C_{12} -алкилом, где алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$ и $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1-C_{12} -алкилом.

16. Соединение по п. 15, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

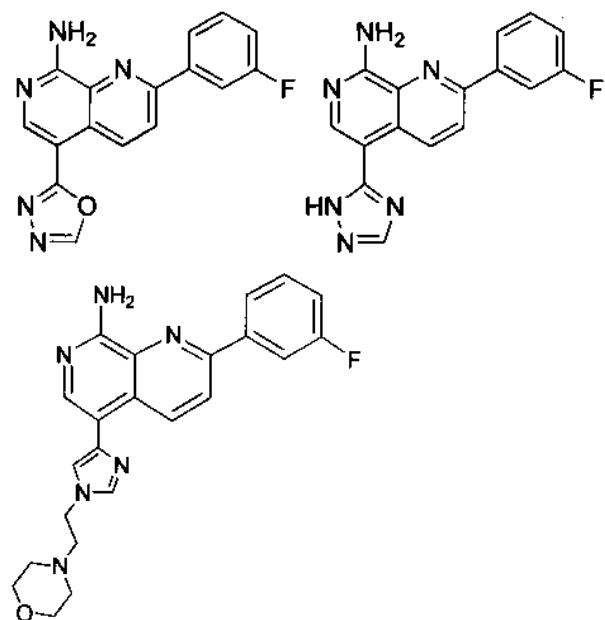




17. Соединение по п. 2, где А представляет собой N.

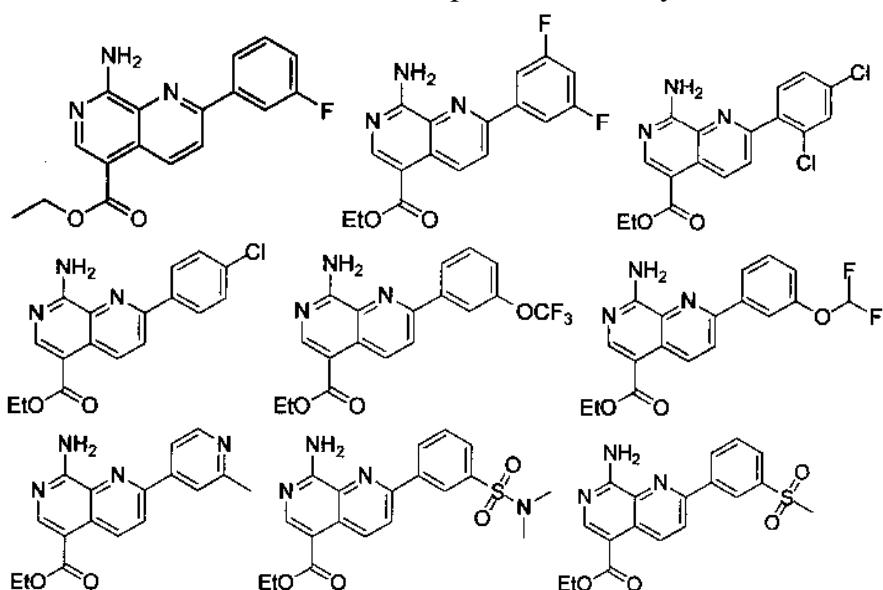
18. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой C_6 - C_{20} -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 C_1 - C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{12} -гетероцикликом;
 C_1 - C_{12} -гидроксиалкила и
- O - C_2 - C_{12} -гетероцикликла, где гетероциклик является незамещенным или замещен C_1 - C_{12} -алкилом.

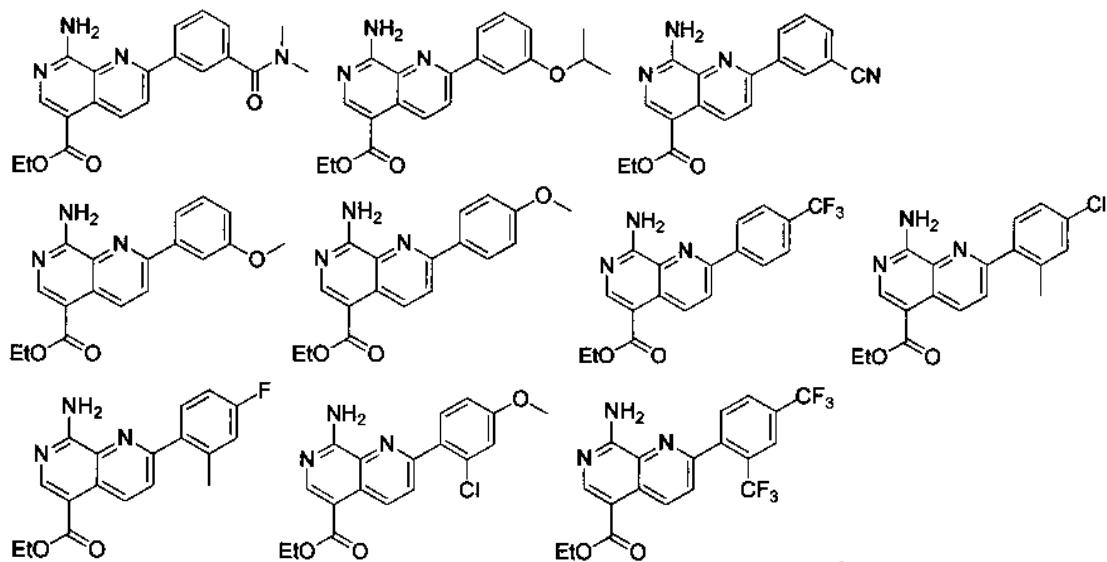
19. Соединение по п. 18, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



20. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкокси.

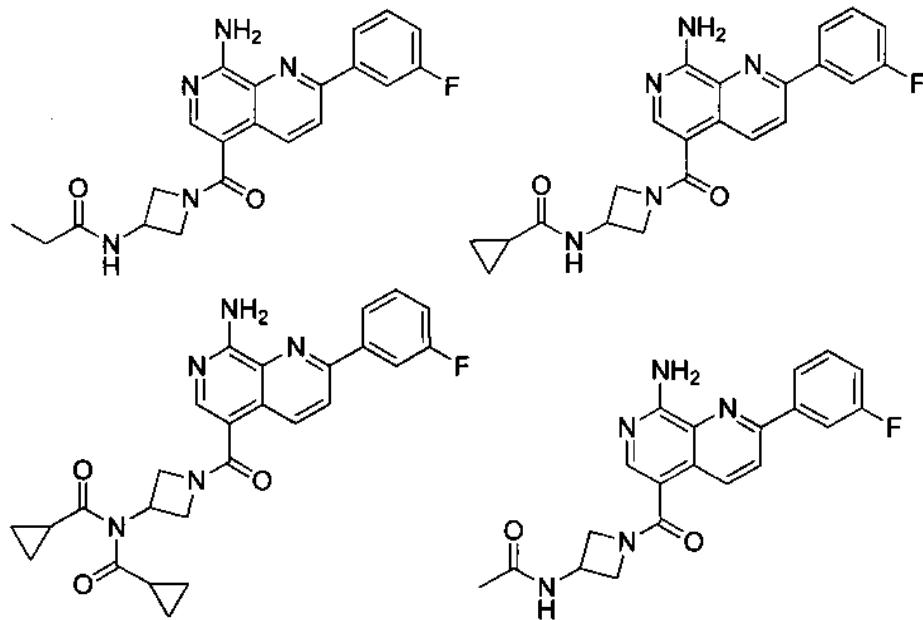
21. Соединение по п. 20, выбранное из следующих соединений:





22. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклик, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: C_1-C_{12} -алкила, $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}$ -алкил), $-C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$, $-NH-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NH-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-N(C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкил) $_2$.

23. Соединение по п. 22, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



24. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:

H ;

C_1-C_{12} -алкила;

$-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп, и

$-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, незамещенного или замещенного:

C_1-C_{12} -алкилом, незамещенным или замещенным атомом галогена;

$-(CO)-C_1-C_{12}$ -алкилом, где алкил является незамещенным или замещен гидрокси,

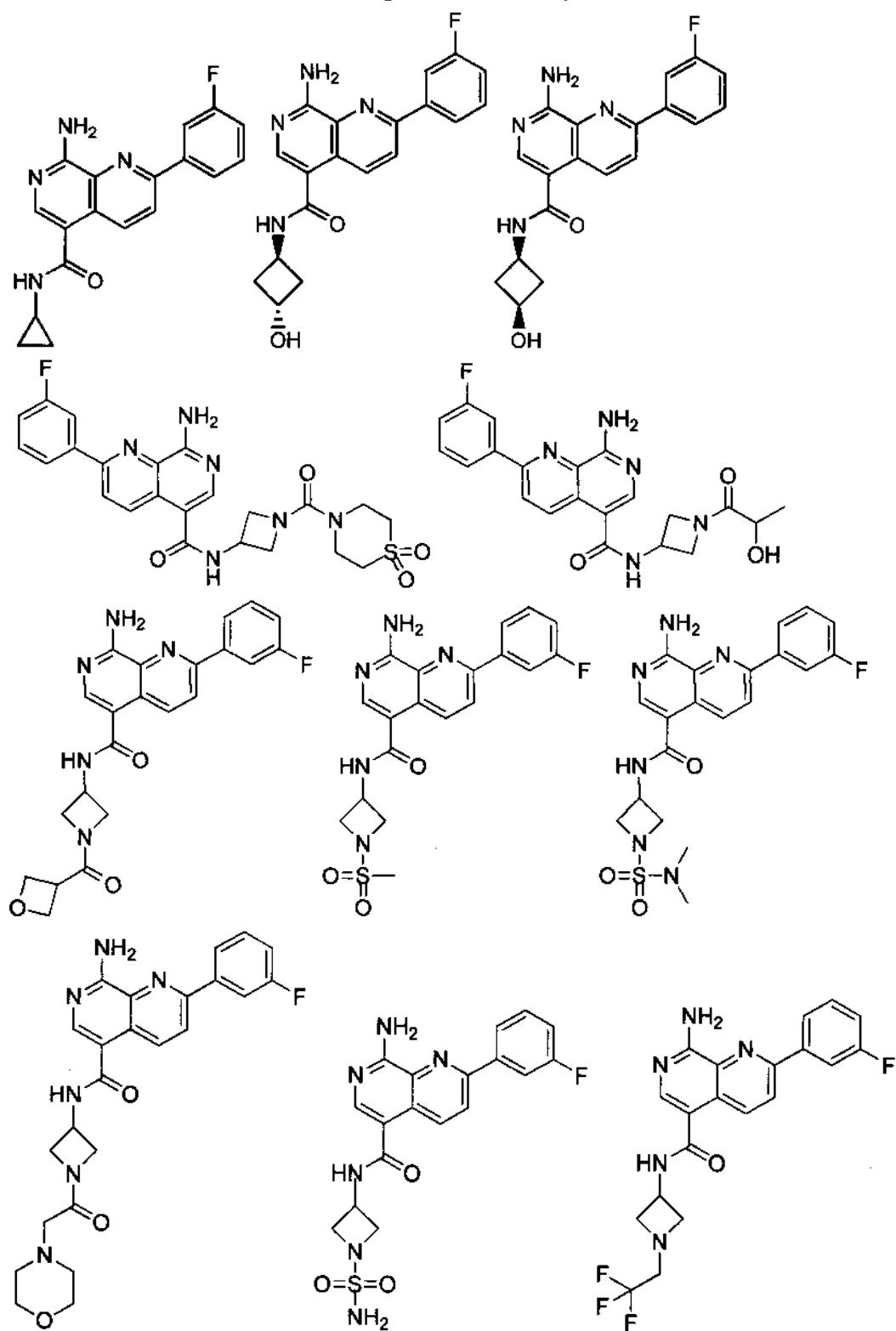
C_1-C_{12} -алокси или C_2-C_{12} -гетероцикликом;

R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A

R U 2 0 1 4 1 3 3 3 9 0 A

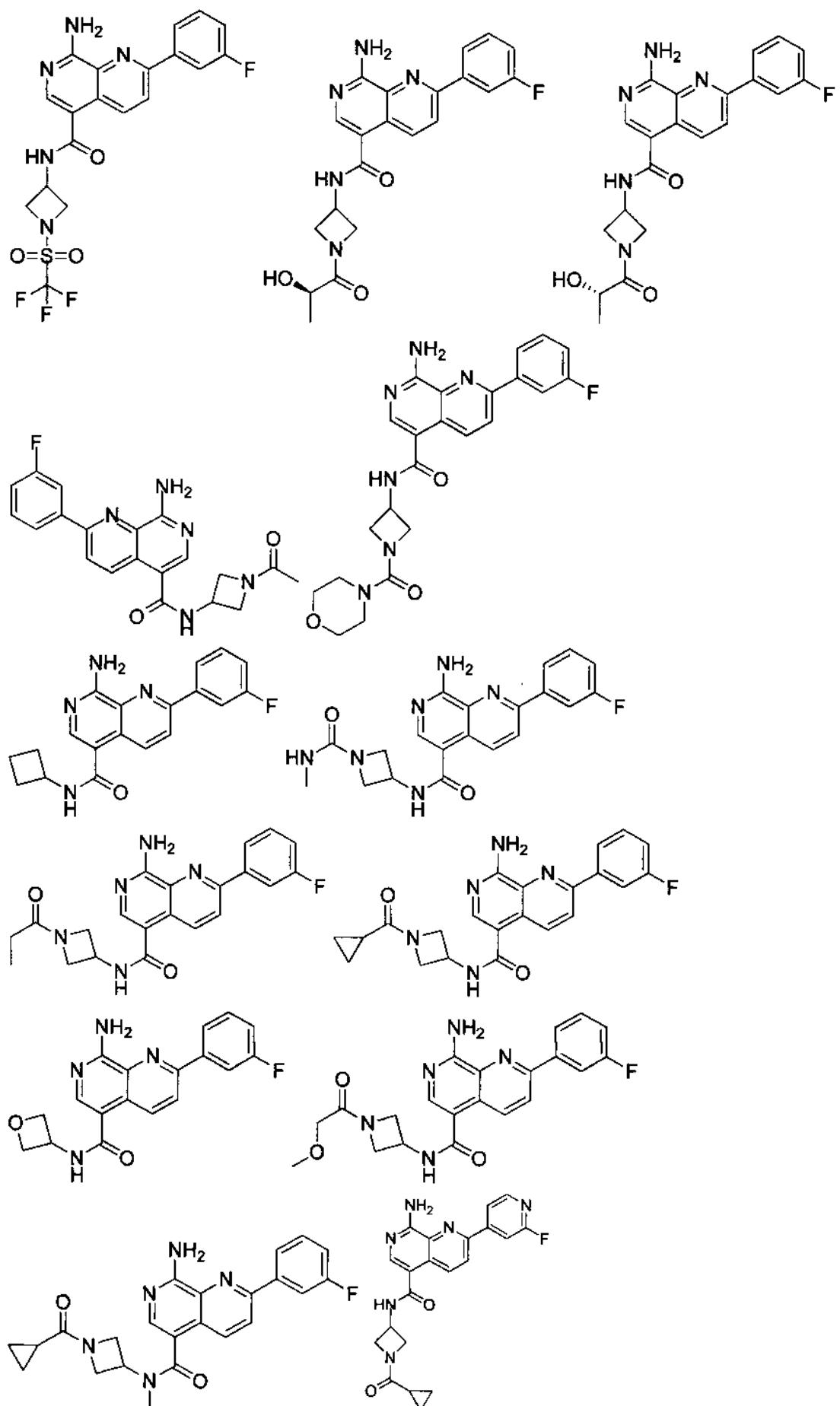
-(CO)-C₃-C₁₂-циклоалкилом;
 -S(O)₂-C₁-C₁₂-алкилом, где алкил является незамещенным или замещен атомом галогена;
 -S(O)₂-NH₂;
 -S(O)₂-NH(C₁-C₁₂-алкил);
 -S(O)₂-N(C₁-C₁₂-алкил)₂;
 -C(O)-C₂-C₁₂-гетероцикликом, где гетероциклик является незамещенным или замещен оксо.

25. Соединение по п. 24, выбранное из следующих соединений:



R U 2014133390 A

R U 2014133390 A

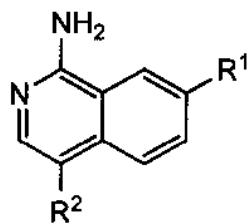


26. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой фенил, замещенный атомом галогена.

27. Соединение по п. 26, где R¹ представляет собой фенил, замещенный в мета- положении атомом галогена.

28. Соединение по п. 27, где атом галогена представляет собой F.

29. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I-a):

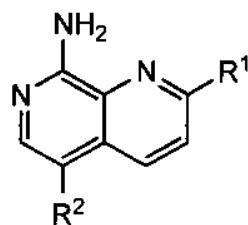


I-a

и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли,

где R¹ и R² являются такими, как определено в п.п. 1-28.

30. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I-b):

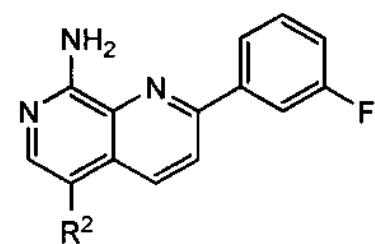


I-b

и его стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, и фармацевтически приемлемые соли,

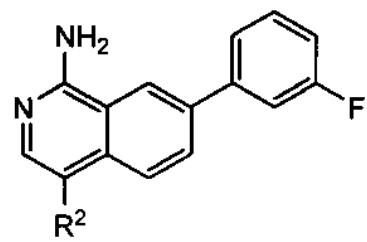
где R¹ и R² являются такими, как определено в п.п. 1-28.

31. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I-c):



I-c

32. Соединение по п. 1, имеющее формулу (I-d):



I-d

33. Соединение по любому из п.п. 1-32 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-32 и терапевтически инертный носитель.

35. Применение соединения по любому из п.п. 1-32 для лечения или профилактики рака.

36. Применение соединения по любому из п.п. 1-32 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики рака.
37. Соединение по любому из п.п. 1-32 для лечения или профилактики рака.
38. Способ лечения или профилактики рака, включающий введение эффективного количества соединения, как определено в любом из п.п. 1-32.
39. Соединение по п. 1 для применения при ингибировании миграции клеток.
40. Соединение по п. 1 для применения при ингибировании пролиферации клеток.
41. Соединение по п. 1 для применения при ингибировании выживания клеток.
42. Соединение по любому из п.п. 39-41, где клетки представляют собой эндотелиальные клетки.
43. Соединение по любому из п.п. 1-32, для применения при ингибировании ангиогенеза.