

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):

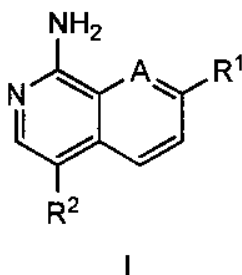
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ Хуэйфэнь (US),**КРОУФОРД Терри (US),****МАГНУСОН Стивен Р. (US),****НДУБАКУ Чуди (US),****ВАНГ Лан (US)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА И НАФТИРИДИНА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



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

где:

А представляет собой CH 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, гидроксигруппы, C₁-C₁₂-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, $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -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, гидроксид, $-NH_2$, 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, гетероциклил, 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 гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидроксид и

C_1 - C_{12} -алкила;

- $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидроксид 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 гетероциклил 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 гетероциклил 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 гетероциклил 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, гетероциклил, 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 $-N(C_1-C_{12}-алкил)_2$;

- C₁-C₁₂-алкокси;
- -C(O)-R^d, где R^d выбран из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила,
- C₂-C₁₂-гетероциклила, -NH₂, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкила и -O-C₁-C₁₂-алкила;
- -N(C₁-C₁₂-алкил)₂;
- -N(C₁-C₁₂-алкил)C(O)-C₁-C₁₂-алкила;
- -NH(CO)-C₁-C₁₂-алкиленил-N(C₁-C₁₂-алкил)₂;
- -NH(CO)-C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси;
- -NH(CO)O-C₁-C₁₂-алкила;
- -NH(CO)-C₁-C₁₂-алкиленил-N(C₁-C₁₂-алкил)-C(O)-C₁-C₁₂-алкила;
- -NH(CO)-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо, C₁-C₁₂-алкила, -C(O)-C₁-C₁₂-алкила и -S(O)₂-C₁-C₁₂-алкила;
- -NH(CO)-C₁-C₁₂-алкиленил-C₂-C₁₂-гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, C₁-C₁₂-алкила и -C(O)-C₁-C₁₂-алкила;
- -NH(CO)-C₁-C₁₂-алкиленил-C₂-C₁₂-гетероарила, где гетероарил является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом; и
- C₃-C₁₂-циклоалкила, C₂-C₁₂-гетероциклила, C₆-C₂₀-арила или C₂-C₁₂-гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: OH, C₁-C₁₂-алкила, C₁-C₁₂-галогеналкила, C₁-C₁₂-гидроксиалкила, C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси, -NH-C₁-C₁₂-алкила, -N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁-C₁₂-алкила, -C(O)N(C₁-C₁₂-алкил)₂ и -S(O)₂-C₁-C₁₂-алкила;
- C₆-C₂₀-арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена;
 - CN;
 - OH;
 - -NH₂;
 - C₁-C₁₂-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена;
 - OH;
 - NH(C₁-C₁₂-алкил), где алкил является незамещенным или замещен OH или -N(C₁-C₁₂-алкил)₂, -C(O)N(C₁-C₁₂-алкил)₂, (C₃-C₁₂-циклоалкил, C₂-C₁₂-гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом;
 - -NH(C₂-C₁₂-гетероциклил), где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо и C₁-C₁₂-алкила;
 - -N(C₁-C₁₂-алкил)(C₂-C₁₂-гетероциклил), где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: оксо и C₁-C₁₂-алкила;
 - -N (C₁-C₁₂-алкил)(C₁-C₁₂-алкиленил-C₁-C₁₂-алкокси);

- $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})\text{-C}(\text{O})\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
- $\text{-NH}(\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-циклоалкил})$, где циклоалкил является незамещенным или замещен атомом галогена, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-гидроксиалкилом}$;
- $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, который является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 - атома галогена, оксо, OH , $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-гидроксиалкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})$, $\text{-C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-галогеналкил})$, $\text{-C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-гидроксиалкил})$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклил})$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$ и $\text{-C}(\text{O})\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкилом}$, $\text{-C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, или $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкокси}$, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена и $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкокси}$, незамещенного или замещенного $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-галогеналкокси}$;
 - $\text{-NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$;
 - $\text{-NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{-NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}_6\text{-C}_{20}\text{-арила}$, где $\text{C}_6\text{-C}_{20}\text{-арил}$ является незамещенным или замещен атомом галогена;
 - $\text{-NH-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклил-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$, где $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкильная}$ группа является незамещенной или замещена одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: атома галогена, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкокси}$, $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$, $\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-циклоалкила}$ и $\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен оксо;
 - $\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкокси}$;
 - $\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-циклоалкила}$, где циклоалкил является незамещенным или замещен атомом галогена;
 - $\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$ и $\text{-C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$;
 - $\text{-NHC}(\text{O})\text{NH-C}_3\text{-C}_{12}\text{-циклоалкила}$, где циклоалкил является незамещенным или замещен OH ;
 - $\text{-NH}(\text{SO}_2)\text{-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, где гетероциклил является незамещенным или замещен $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкилом}$;
 - $\text{-NH}(\text{SO}_2)\text{-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$;
 - $\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$;
 - $\text{-C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкила}$;
 - $\text{-C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкил})_2$;
 - $\text{-C}(\text{O})\text{NH-C}_1\text{-C}_{12}\text{-алкиленил-C}_2\text{-C}_{12}\text{-гетероциклила}$, 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, гетероциклил, 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} -гетероциклил 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, гетероциклил, 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 A представляет собой CH , R^1 представляет собой фенил, который является незамещенным или замещен атомом галогена.

2. Соединение по п. 1, где:

A 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, $-NHC(O)-C_1$

- 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-гетероциклил, 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 гетероциклил 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 гетероциклил 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 гетероциклил 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 гетероцикл 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 гетероцикл 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-гетероцикл является незамещенным или замещен C₁-C₁₂-алкилом;

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

3. Соединение по п. 1, где:

А представляет собой СН 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-гетероцикл, 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 гетероцикл 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 $-C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$;

- $-C_3-C_{12}$ -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, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(H)(C_1-C_{12}\text{-алкил})$, $-C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкиленил- C_1-C_{12} -алкокси, $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$, $-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила и $-C(I)NH-C_3-C_{12}$ -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 гетероциклил 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, 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;

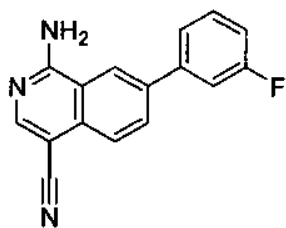
- C_2-C_{12} -гетероарил, незамещенный или замещенный C_1-C_{12} -алкилом, где алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-C(O)-N(C_1-C_{12}\text{-алкил})_2$ и $-C_2-C_{12}$ -гетероциклила, где гетероциклил является незамещенным или замещен C_1-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 .

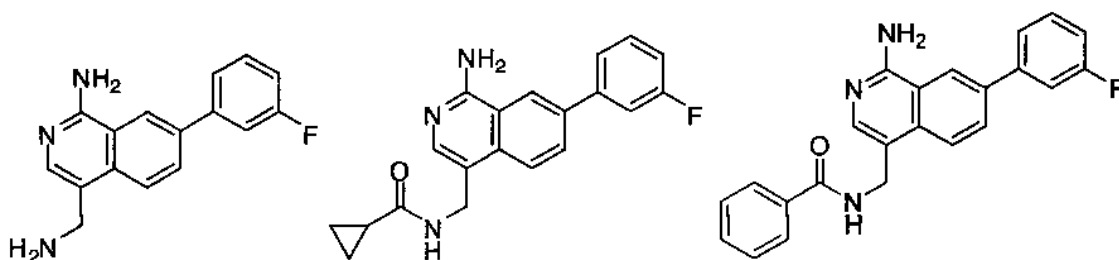
5. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой CN .

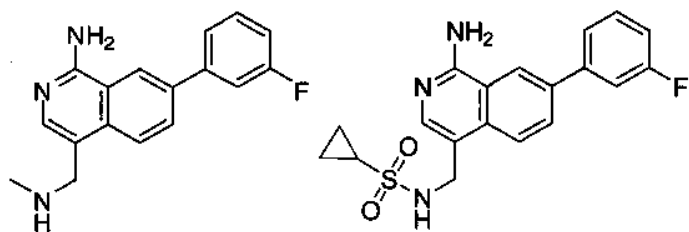
6. Соединение по п. 5, представляющее собой следующее соединение:



7. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой C_1-C_{12} -алкил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из $-NH_2$, $-NH-C_1-C_{12}$ -алкила, $-NHC(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, $-NHC(O)-C_6-C_{20}$ -арила и $-NHS(O)_2-C_3-C_{12}$ -циклоалкила.

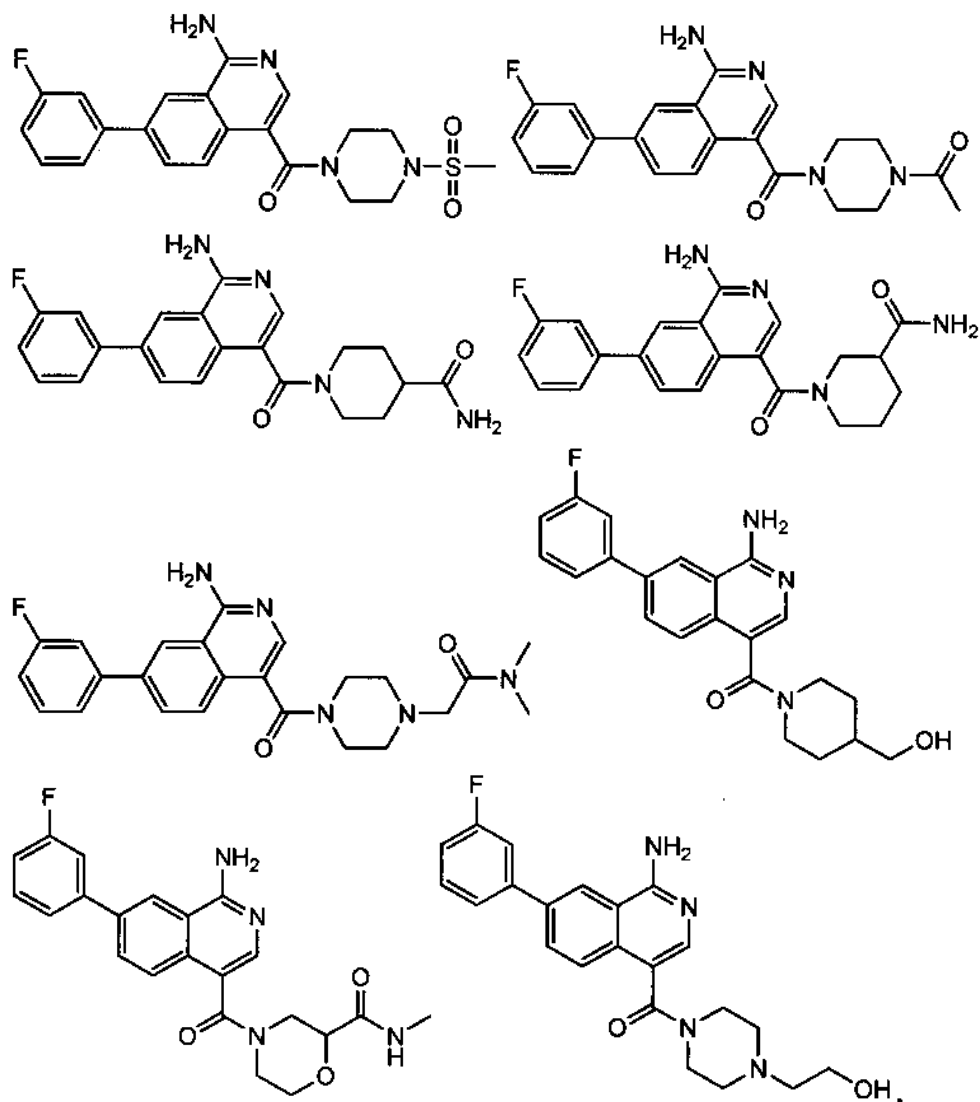
8. Соединение по п. 7, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





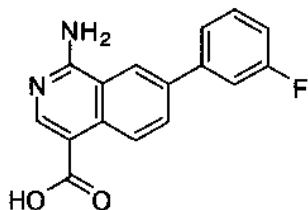
9. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероцикл, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из: $-C_1-C_{12}$ -гидроксиалкила и $-C_1-C_{12}$ -алкиленил- $C(O)-N(C_1-C_{12}$ -алкил) $_2$.

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, 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 гетероциклил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, гидроксид 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) $_2$;

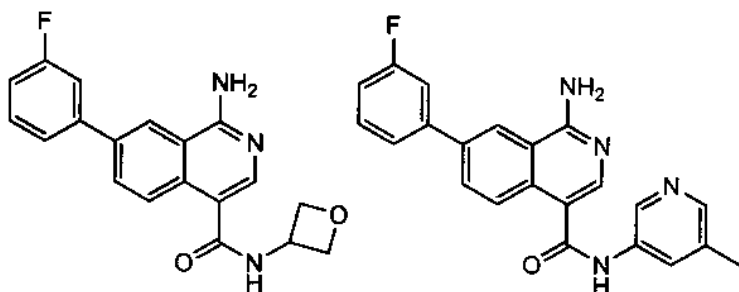
- C_3 - C_{12} -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп;

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

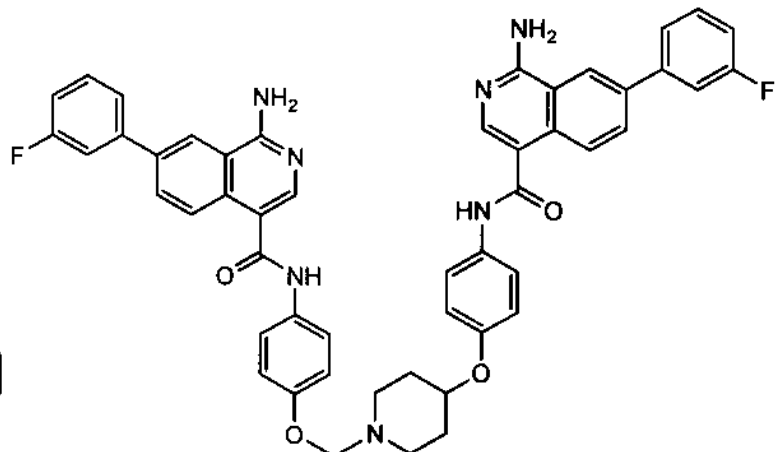
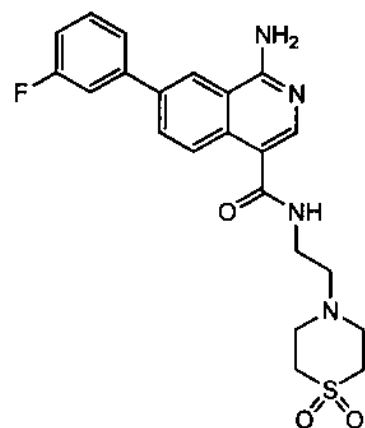
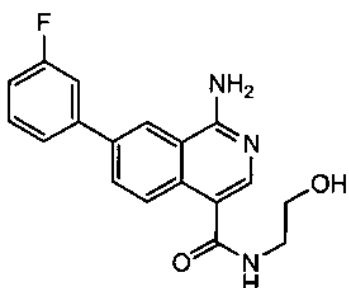
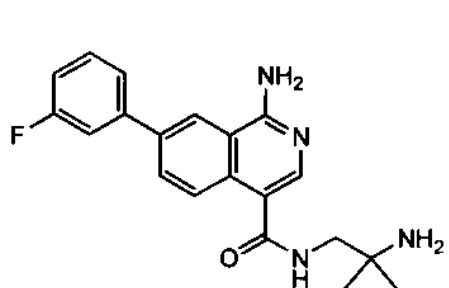
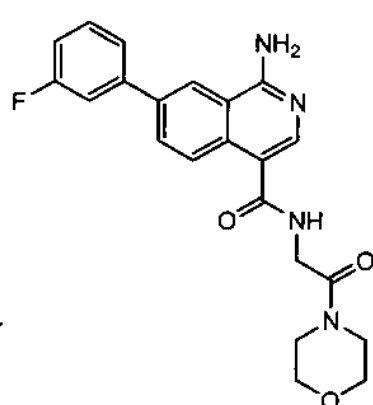
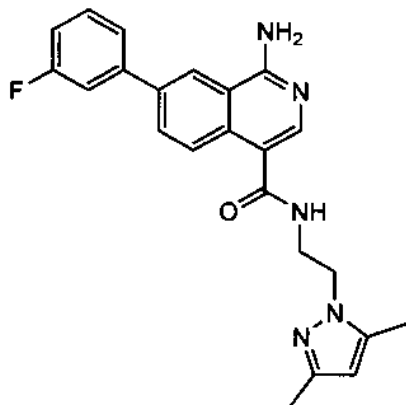
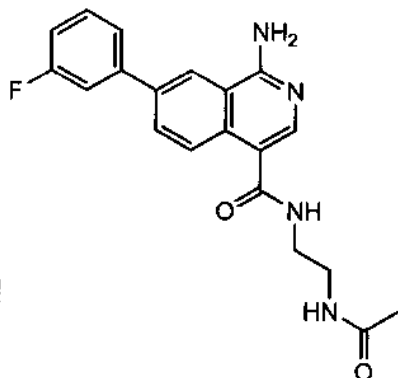
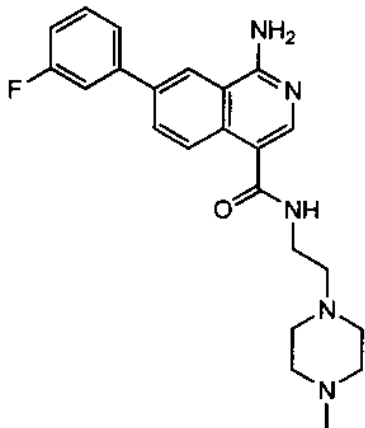
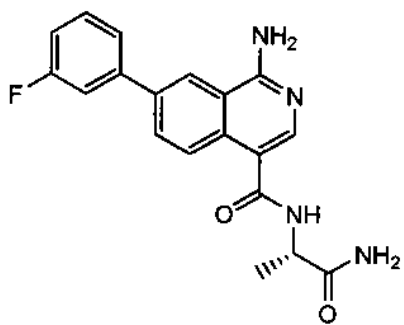
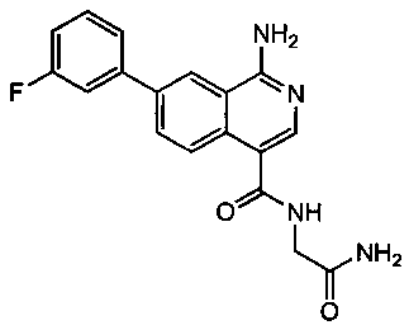
- C_6 - C_{20} -арила, незамещенного или замещенного одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_{12} -алкила, C_1 - C_{12} -алкокси, $-C_1$ - C_{12} -гидроксиалкила, C_1 - C_{12} -алкиленил- C_1 - C_{12} -алкокси, C_1 - C_{12} -алкиленил- NH_2 и $-O-C_2$ - C_{12} -гетероциклила, где гетероциклил 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.

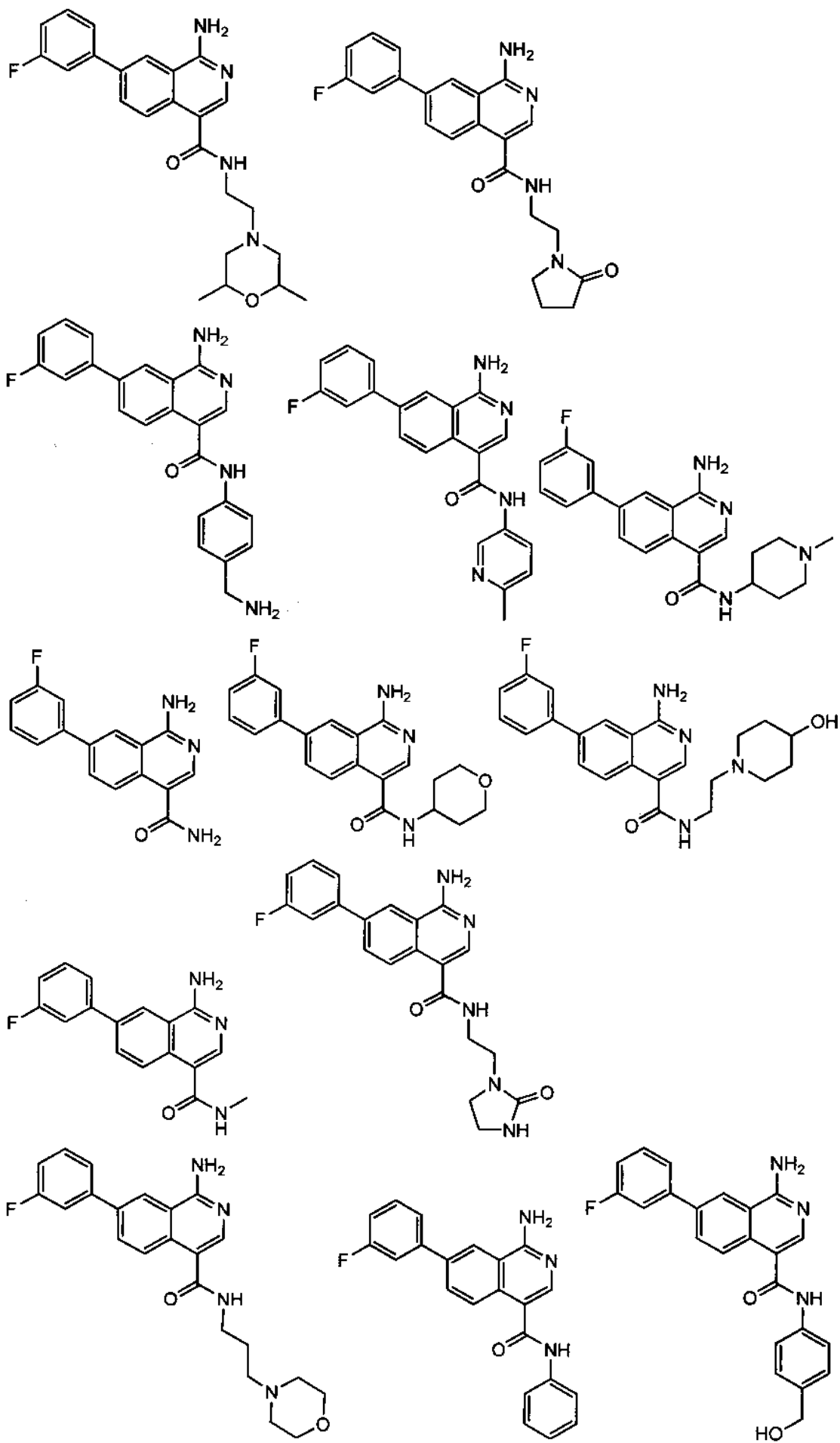
14. Соединение по п. 13, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

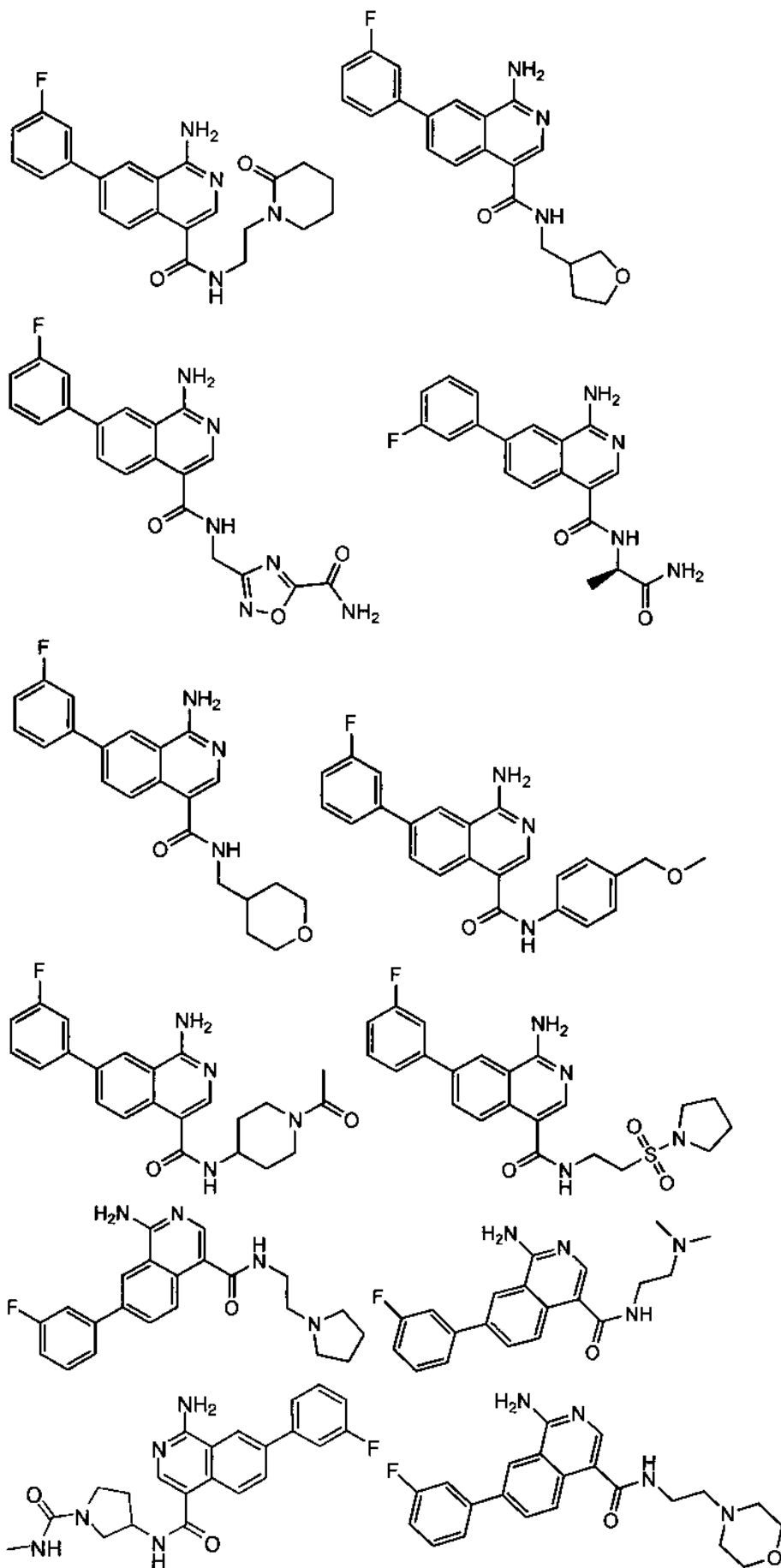


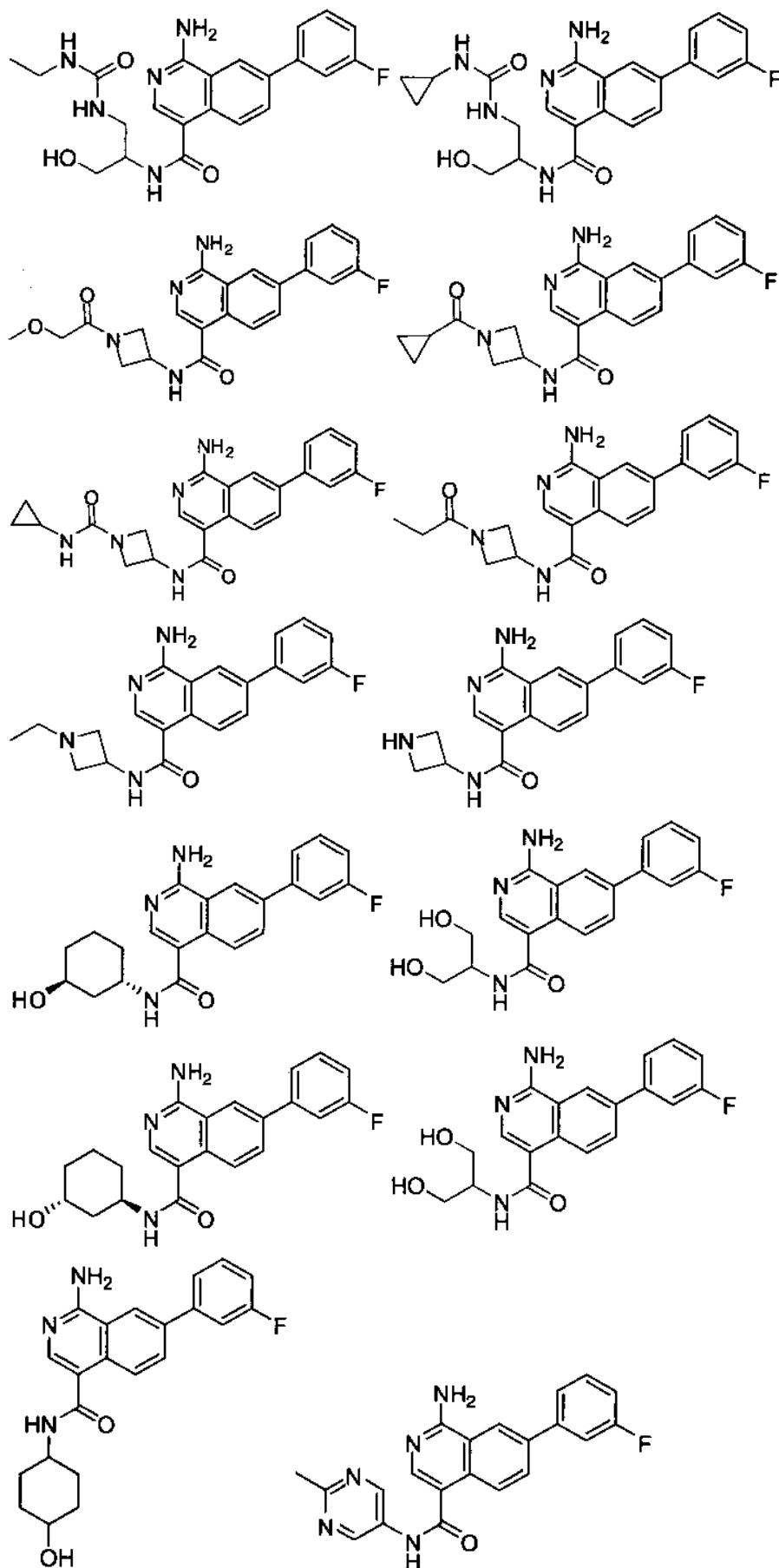
RU 2014133390 A

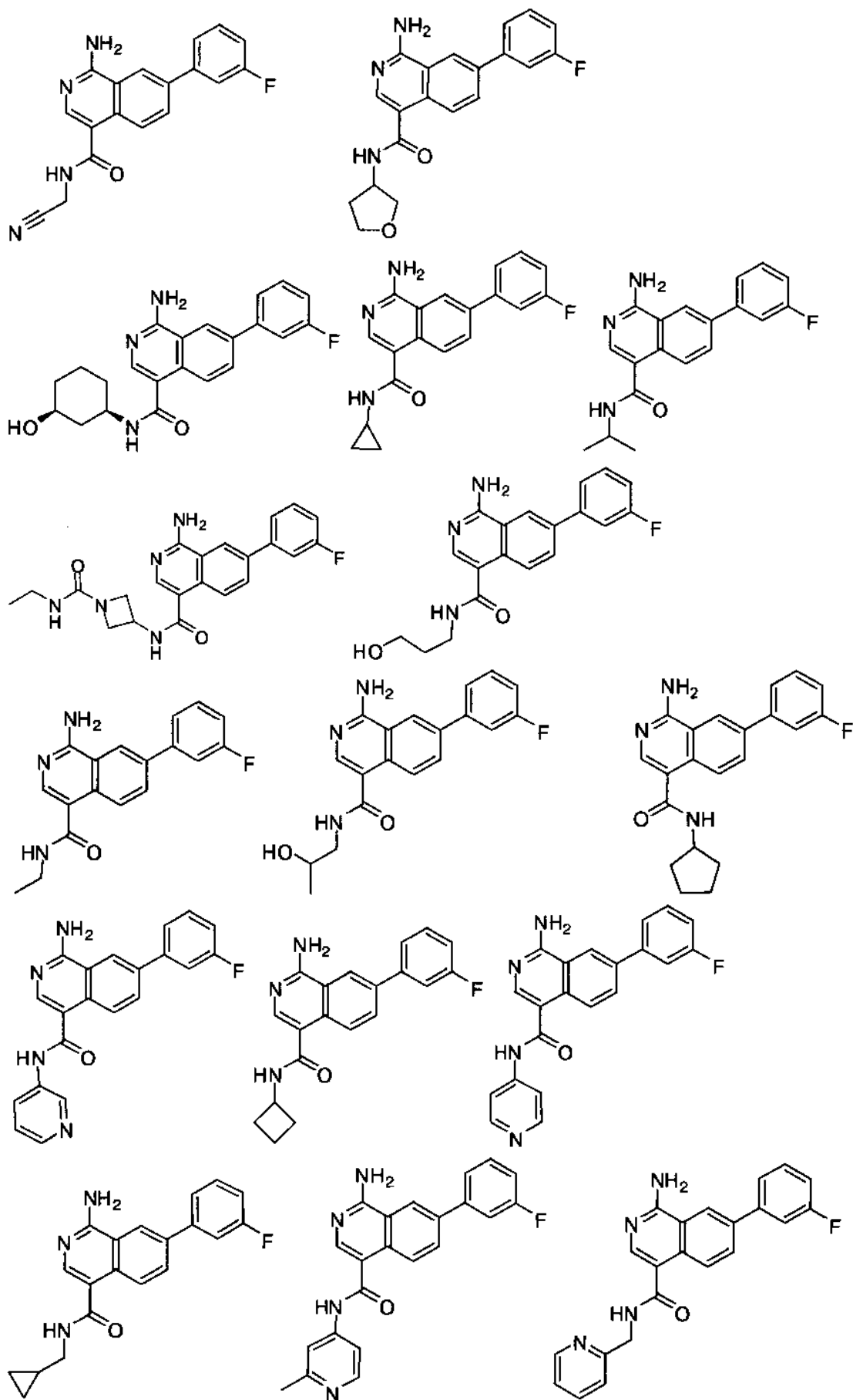


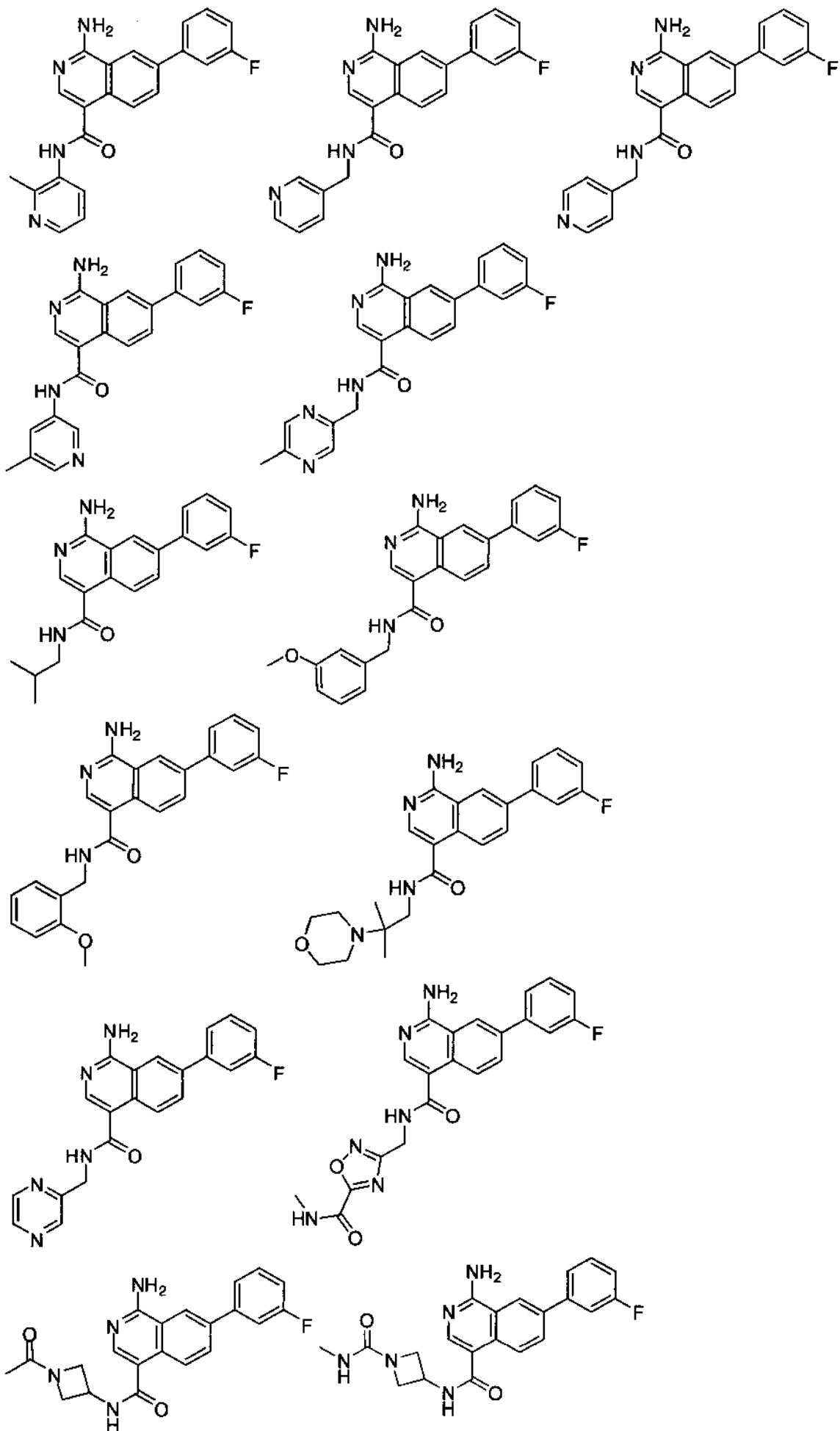
RU 2014133390 A

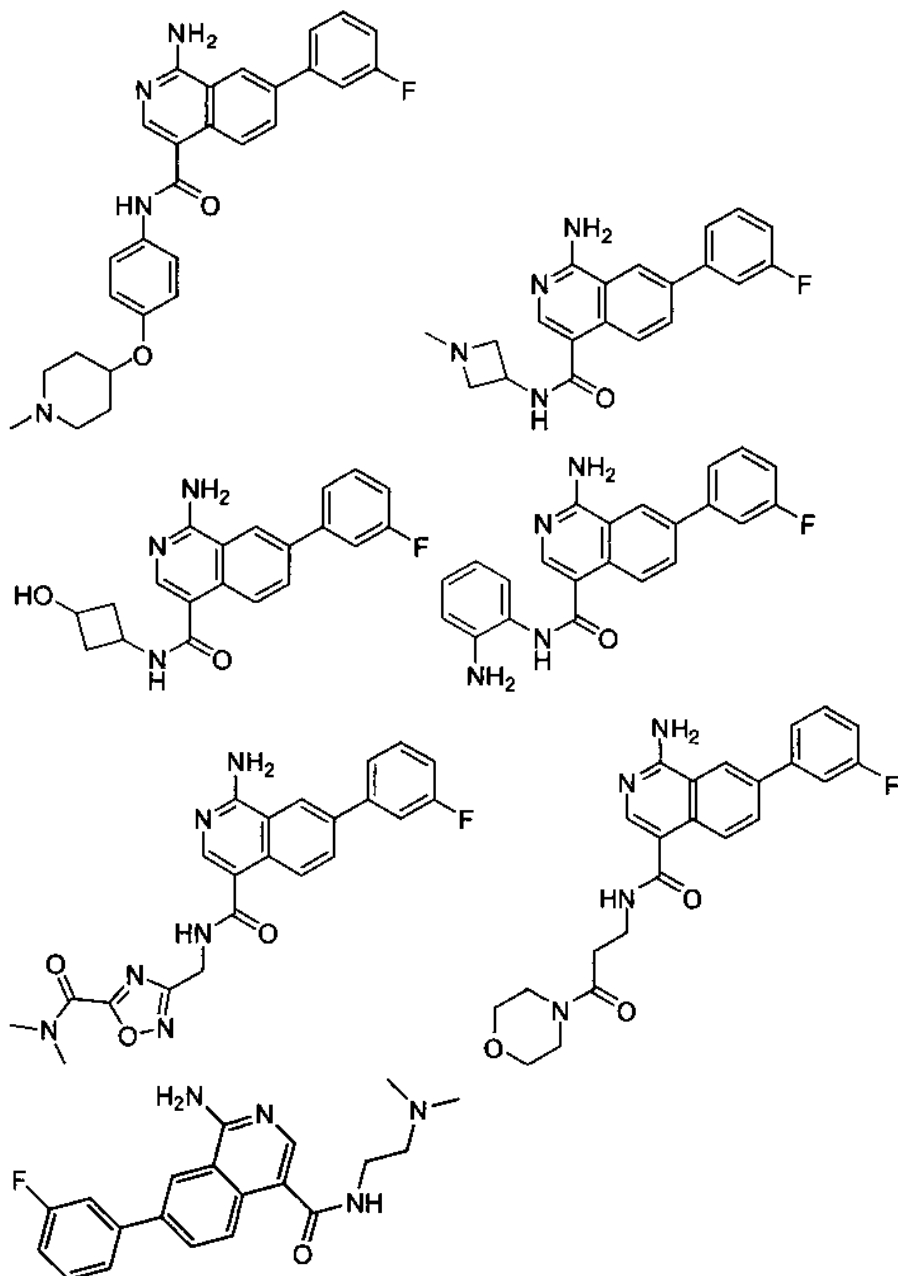






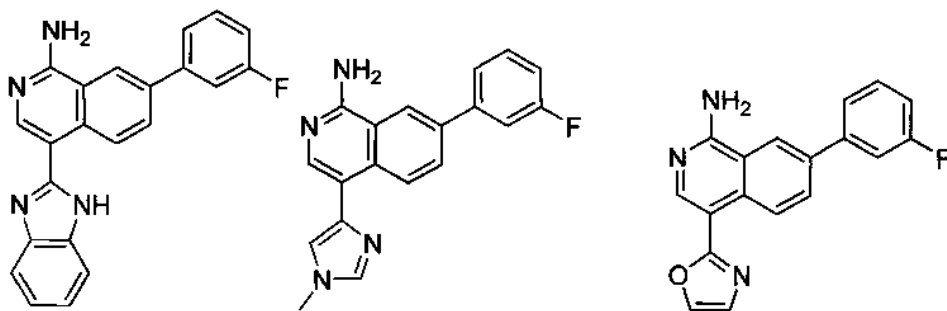


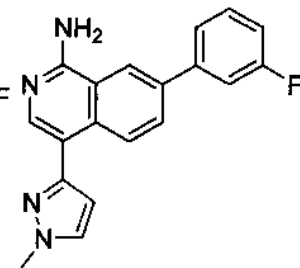
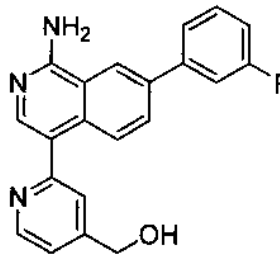
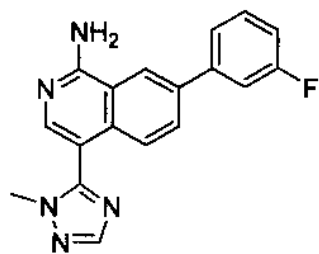




15. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой $-C_2-C_{12}$ -гетероарил, незамещенный или замещенный C_1-C_{12} -алкилом, где алкил является незамещенным или замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-C(O)-N(C_1-C_{12}-алкил)_2$ и $-C_2-C_{12}$ -гетероцикла,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

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

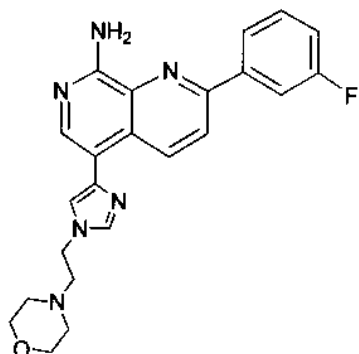
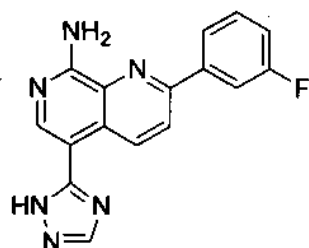
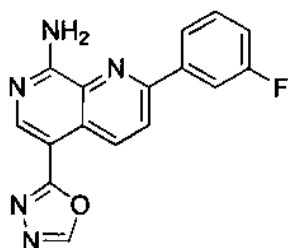




17. Соединение по п. 2, где А представляет собой N.

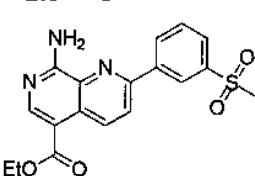
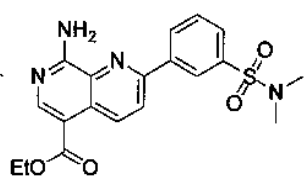
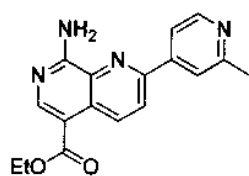
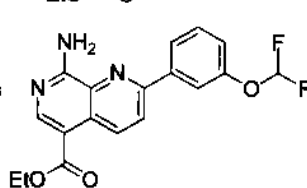
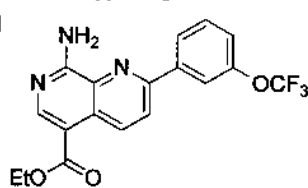
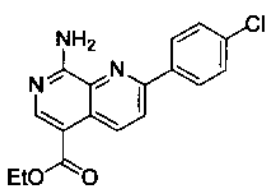
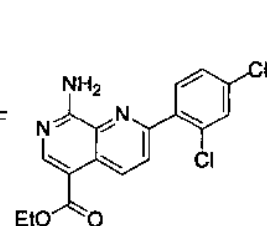
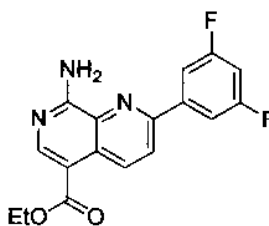
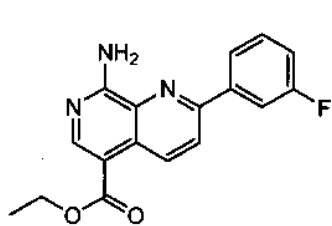
18. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой C_6 - C_{20} -гетероарил, незамещенный или замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из:
 C_1 - C_{12} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{12} -гетероциклилом;
 C_1 - C_{12} -гидроксиалкила и
 $-O$ - C_2 - C_{12}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

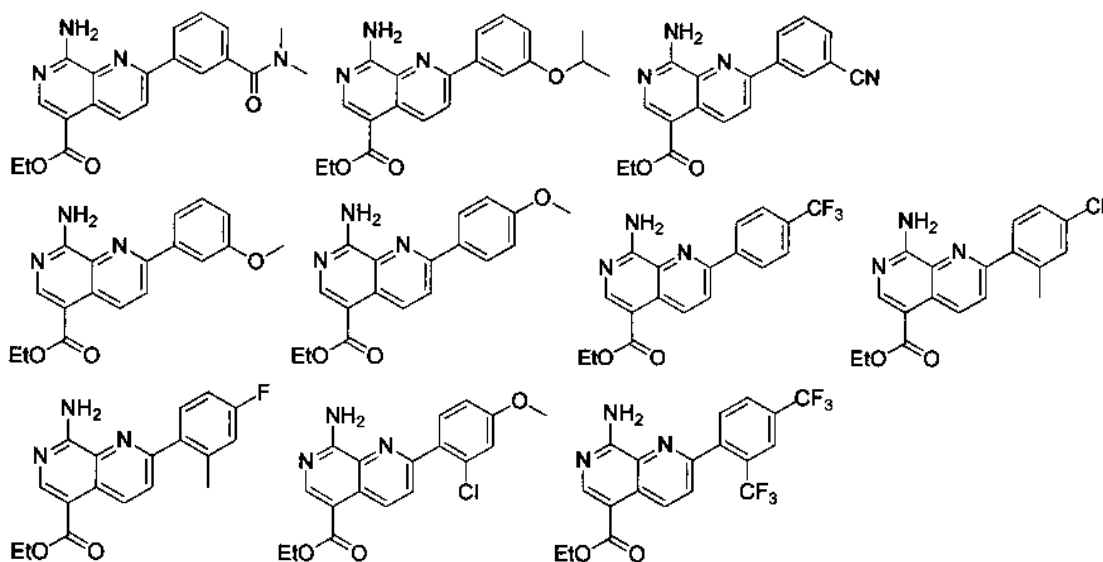
19. Соединение по п. 18, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



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

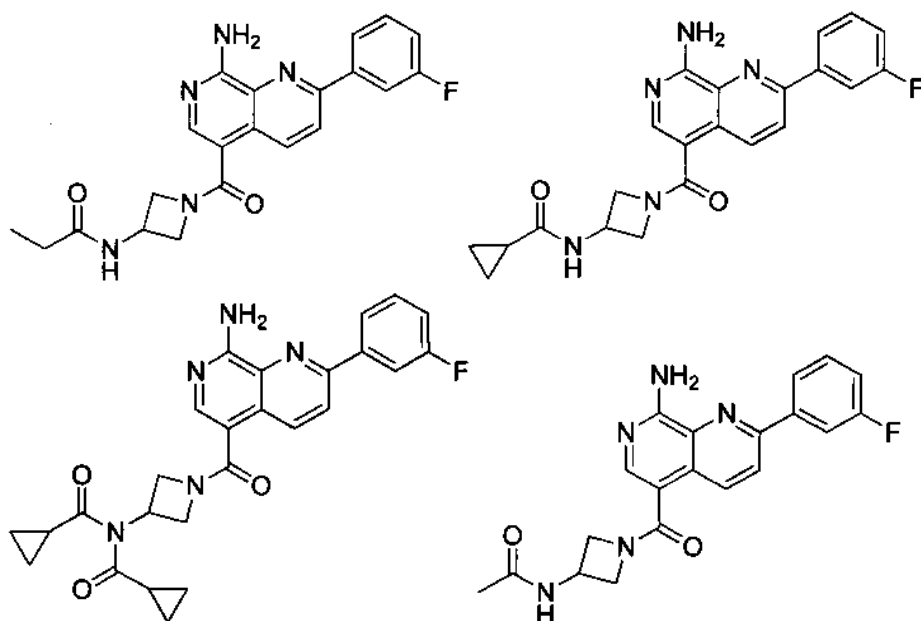
21. Соединение по п. 20, выбранное из следующих соединений:





22. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой $-C(O)-C_2-C_{12}$ -гетероцикл, 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:

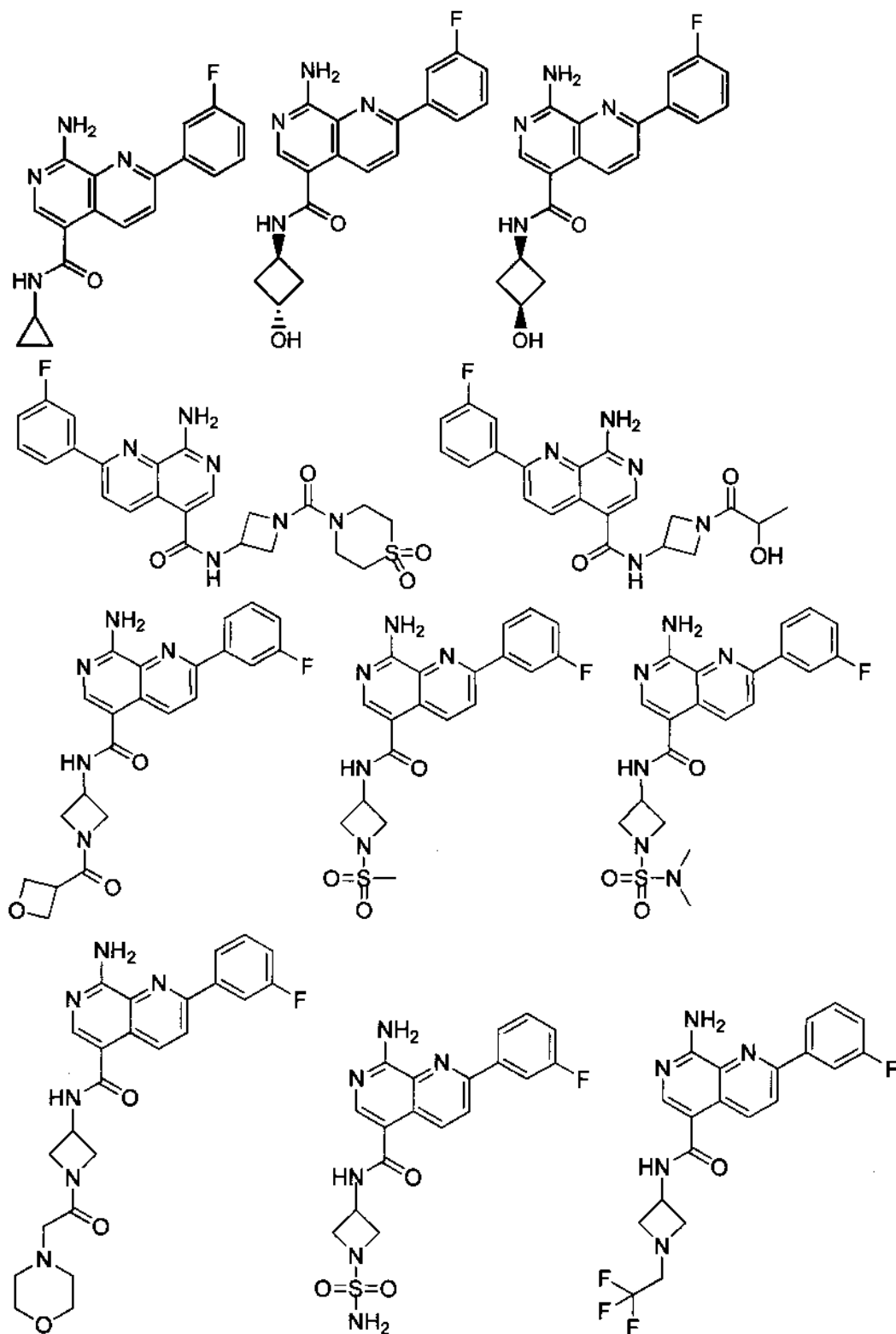


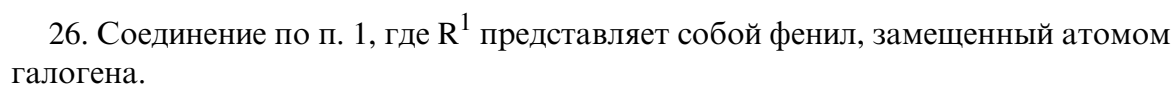
24. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из группы, состоящей из:

- H;
- C_1-C_{12} -алкила;
- $-C_3-C_{12}$ -циклоалкила, незамещенного или замещенного одной или более гидроксигрупп, и
- $-C_2-C_{12}$ -гетероцикла, 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 гидроксигруппой, C_1-C_{12} -алкокси или C_2-C_{12} -гетероциклилом;

- (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-гетероциклилом, где гетероциклил является незамещенным или замещен оксо.

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

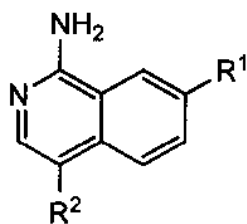




27. Соединение по п. 26, где R¹ представляет собой фенил, замещенный в мета-положении атомом галогена.

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

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

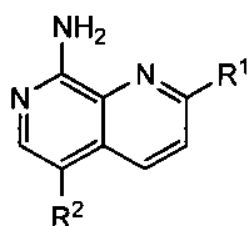


I-a

и его стереоизмеры, 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):

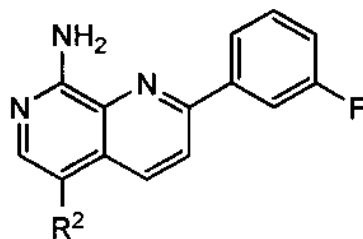


I-b

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

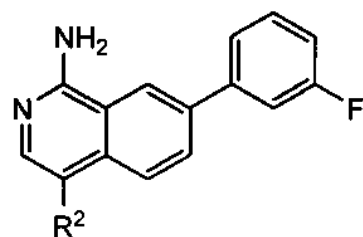
где R¹ и R² являются такими, как определено в п.п. 1-28.

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.

RU 2014133390 A

RU 2014133390 A