

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

(21)(22) Заявка: 2016112568, 04.09.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.09.2013 US 61/874,310

(43) Дата публикации заявки: 06.10.2017 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.04.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/054114 (04.09.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/035062 (12.03.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

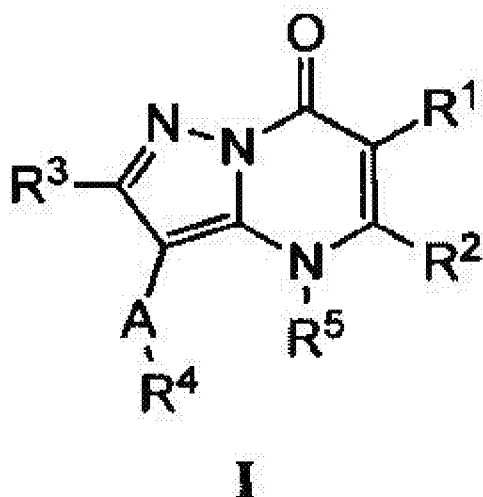
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US),
КОНСТЕЛЛЕЙШН ФАРМАСЬТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АЛЬБРЕХТ Брайан К. (US),
БЕЛЛОН Стивен Ф. (US),
ГЕЛИНГ Виктор С. (US),
АРМАНЖ Жан-Кристоф (US),
ЛЕБЛАН Ив (СА),
ЛЯН Цзюнь (US),
МАГНУСОН Стивен Р. (US),
ЦЗУИ Вики Сяо-Вэй (US),
ЧЖАН Бижун (US)**(54) **АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R¹ и R² каждый независимо представляет собой H, C₁₋₁₂алкил, C₂₋₁₂алкенил, C₁₋₁₂алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, галоген, -OR^a, -SR^a, -N(R^a)₂, -CN, -NO₂, -C(O)R^a,

$-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=N}(\text{R}^a))\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}=\text{NOR}^a$, $-\text{C}(\text{=N}(\text{R}^a))\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоциклил и гетероциклил R^1 и R^2 независимо необязательно замещен одной или более группами R^x ; и при этом R^1 и R^2 одновременно не являются H; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4, 5, 6, 7 или 8-членный карбоциклил, который необязательно замещен одной или более группами R^x ;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, трифторметил, 3-6-членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил, галоген, $-\text{OR}^f$, $-\text{SR}^f$, $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$, где указанный алкил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила;

R^4 представляет собой H, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоциклил, гетероциклил, галоген, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^g$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{SO}_2\text{R}^g$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{SO}_2\text{R}^g$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{=N}(\text{R}^g))\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{C}=\text{NOR}^g$, $\text{C}(\text{=N}(\text{R}^g))\text{N}(\text{R}^g)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоциклил и гетероциклил R^4 необязательно замещен одной или более группами R^x ;

R^5 представляет собой H, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоциклил и гетероциклил, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо, C_{1-12} алкила, C_{1-12} галогеналкила, карбоциклила, гетероциклила, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^m\text{R}^m$, $-\text{OR}^m$, $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^m$ и $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^m$; или R^5 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, карбоциклила и гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одной или более группами R^x ;

каждый R^f независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, трифторметила, 3-6-членного карбоциклила и 3-6-членного гетероциклила; или две R^f группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила и гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одной или более группами R^x ; или две R^g группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл;

каждый R^m независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила,

C_{1-6} галогеналкила, карбоциклила, C_{1-6} алканоила, фенила и бензила, где любой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, карбоциклил, C_{1-6} алканоил, фенил или бензил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^YR^Z$ и $-OR^W$; или две R^m группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл;

A представляет собой моноциклическое или бициклическое гетероарильное кольцо, которое замещено R^4 и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила;

каждый R^t независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила и гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одной или более группами R^x ; или две R^t группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл;

каждый R^v независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, карбоциклил и гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена, amino, гидроксила и C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо и галогена; или два R^v вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена и C_{1-3} алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо и галогена;

каждый R^w независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алканоила, фенила, бензила и фенэтила;

каждый R^x независимо выбран из оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, карбоциклила, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-N(R^v)_2$, $-CN$, $-C(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)_2-N(R^v)_2$, $-O-R^v$, $-S-R^v$, $-O-C(O)-R^v$, $-O-C(O)-O-R^v$, $-C(O)-R^v$, $-C(O)-O-R^v$, $-S(O)-R^v$, $-S(O)_2-R^v$, $-O-C(O)-N(R^v)_2$, $-N(R^v)-C(O)-OR^v$, $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)_2-N(R^v)_2$, $-N(R^v)-C(O)-R^v$, $-N(R^v)-S(O)-R^v$, $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$, $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ и $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$, где любой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил и карбоциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо, галогена, $-NO_2$, $-N(R^v)_2$, $-CN$, $-C(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)_2-N(R^v)_2$, $-O-R^v$, $-S-R^v$, $-O-C(O)-R^v$, $-C(O)-R^v$, $-C(O)-O-R^v$, $-S(O)-R^v$, $-S(O)_2-R^v$, $-C(O)-N(R^v)_2$, $-S(O)_2-N(R^v)_2$, $-N(R^v)-C(O)-R^v$, $-N(R^v)-S(O)-R^v$, $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ и C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из оксо и галогена; и

каждый R^y и R^z независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алкоксокарбонила, фенила, бензила и фенэтила, или R^y и R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

для профилактического или терапевтического лечения пролиферативного расстройства.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанное лечение дополнительно включает введение цитотоксического агента или облучение.

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанный цитотоксический агент представляет собой радиоактивный изотоп или химиотерапевтический агент.

4. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанный цитотоксический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

5. Применение по п. 4, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой таксан.

6. Применение по п. 5, отличающееся тем, что указанный таксан представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

7. Применение по п. 3, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой платиновый агент.

8. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанный цитотоксический агент выбран из антимиотрубчаточковых агентов, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотических агентов, ингибиторов топоизомеразы II, антимераболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов, ингибиторов лактатдегидрогеназы А (ЛДГ-А), ингибиторов биосинтеза жирных кислот, ингибиторов передачи сигнала в клеточном цикле, ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов протеасом и ингибиторов метаболизма рака.

9. Применение по п. 4, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что указанный антагонист EGFR представляет собой N-(3-этилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль (например, эрлотиниб).

11. Применение по п. 4, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор RAF.

12. Применение по п. 11, отличающееся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой ингибитор BRAF и/или CRAF.

13. Применение по п. 11, отличающееся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой вемурафениб.

14. Применение по п. 4, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор фосфатадилинитозол-3-киназы (PI3K).

15. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанное пролиферативное расстройство представляет собой рак легких, меланому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы или рак молочной железы.

16. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, галоген, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)SR^a$, $-C(O)C(O)R^a$, $-C(O)CH_2C(O)R^a$, $-C(S)N(R^a)_2$, $-C(S)OR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)SO_2R^a$, $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-C=NOR^a$, $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-OC(O)R^a$ или $-OC(O)N(R^a)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил и гетероцикллил R^1 и R^2 независимо необязательно замещен одной или

более группами R^x .

17. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, галоген, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)SR^a$, $-C(O)C(O)R^a$, $-C(O)CH_2C(O)R^a$, $-C(S)N(R^a)_2$, $-C(S)OR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)SO_2R^a$, $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-C=NOR^a$, $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-OC(O)R^a$ или $-OC(O)N(R^a)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил и гетероцикллил R^1 и R^2 независимо необязательно замещен одной или более группами R^x .

18. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4, 5, 6, 7 или 8-членный карбоцикллил.

19. Применение по п. 1, отличающееся тем, что, R^1 представляет собой H, C_{1-6} алкил, карбоцикллил, галоген, $-CN$, где любой C_{1-6} алкил или карбоцикллил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из карбоциклила, галогена, $-CN$ и $-O-R^v$.

20. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, метил, этил, изопропил, циклопропил, метокси, фтор, хлор или циано; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный карбоцикллил.

21. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H, C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, галоген, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)SR^a$, $-C(O)C(O)R^a$, $-C(O)CH_2C(O)R^a$, $-C(S)N(R^a)_2$, $-C(S)OR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)SO_2R^a$, $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-C=NOR^a$, $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-OC(O)R^a$ или $-OC(O)N(R^a)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил и гетероцикллил R^1 и R^2 независимо необязательно замещен одной или более группами R^x .

22. Применение по п. 1, отличающееся тем, что, R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил, гетероцикллил, галоген, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(O)SR^a$, $-C(O)C(O)R^a$, $-C(O)CH_2C(O)R^a$, $-C(S)N(R^a)_2$, $-C(S)OR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)SO_2R^a$, $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$, $-N(R^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-C=NOR^a$, $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$, $-OC(O)R^a$ или $-OC(O)N(R^a)_2$, где каждый C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, карбоцикллил и гетероцикллил R^1 и R^2 независимо необязательно замещен одной или более группами R^x .

23. Применение по п. 1, отличающееся тем, что, R^2 представляет собой H, C_{1-6} алкил

или арил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из $-OR^V$.

24. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H, метил, этил, изопропил, гидроксиметил или фенил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный карбоциклил.

25. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

26. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, трифторметил, 3-6-членный карбоциклил, 3-6-членный гетероциклил, галоген, гидроксил, $-OR^f$, $-SH$, $-SR^f$, $-N(R^f)_2$, $-CN$ или $-NO_2$.

27. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5 или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, которое замещено R^4 и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

28. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 9 или 10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое замещено R^4 и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

29. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которое замещено R^4 и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

30. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота, где указанное кольцо замещено R^4 и также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

31. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 гетероатом, где кольцо замещено R^4 и где кольцо также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

32. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, где указанное кольцо замещено R^4 и также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^t$, $-C(O)R^t$, $-CO_2R^t$, $-OC(O)R^t$, $-N(R^t)_2$ и карбоциклила.

33. Применение по п. 1, отличающееся тем, что A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 гетероатома, где указанное кольцо замещено R^4

и также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, -OR^t, -C(O)R^t, -CO₂R^t, -OC(O)R^t, -N(R^t)₂ и карбоциклила.

34. Применение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой пиразольное, имидазольное, оксадиазольное или изоксазольное кольцо, где указанное пиразольное, имидазольное, оксадиазольное или изоксазольное кольцо замещено R⁴ и указанное пиразольное, имидазольное, оксадиазольное или изоксазольное кольцо также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алканоила, C₁₋₆-алканоилокси, C₁₋₆-алкоксикарбонила, карбоциклила и -N(R^t)₂.

35. Применение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой пиразольное кольцо, которое замещено R⁴ и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алканоила, C₁₋₆-алканоилокси, C₁₋₆-алкоксикарбонила, C₃₋₈-карбоциклила и -N(R^t)₂.

36. Применение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой имидазольное кольцо, которое замещено R⁴ и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алканоила, C₁₋₆-алканоилокси, C₁₋₆-алкоксикарбонила, C₃₋₈-карбоциклила и -N(R^t)₂.

37. Применение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой оксадиазольное кольцо, которое замещено R⁴ и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алканоила, C₁₋₆-алканоилокси, C₁₋₆-алкоксикарбонила, C₃₋₈-карбоциклила и -N(R^t)₂.

38. Применение по п. 1, отличающееся тем, что А представляет собой изоксазольное кольцо, которое замещено R⁴ и которое также необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алканоила, C₁₋₆-алканоилокси, C₁₋₆-алкоксикарбонила, C₃₋₈-карбоциклила и -N(R^t)₂.

39. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, карбоциклил, гетероциклил, -C(O)R^g, -CO₂R^g или -C(O)N(R^g)₂, где каждый C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, карбоциклил и гетероциклил R⁴ необязательно замещен одной или более группами R^x.

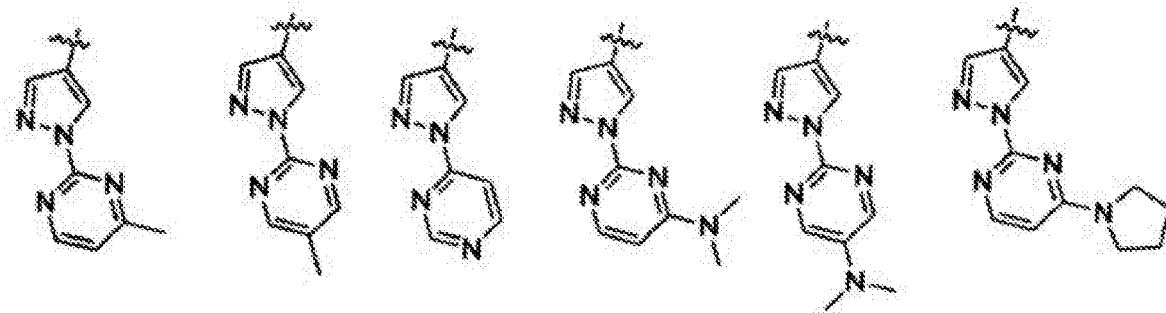
40. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^x.

41. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными

из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, карбоциклила, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -N(R^V)₂, -CN, -C(O)-N(R^V)₂, -O-R^V, -O-C(O)-R^V, -C(O)-R^V, -C(O)-O-R^V, -C(O)-N(R^V)₂ и -N(R^V)-C(O)-R^V.

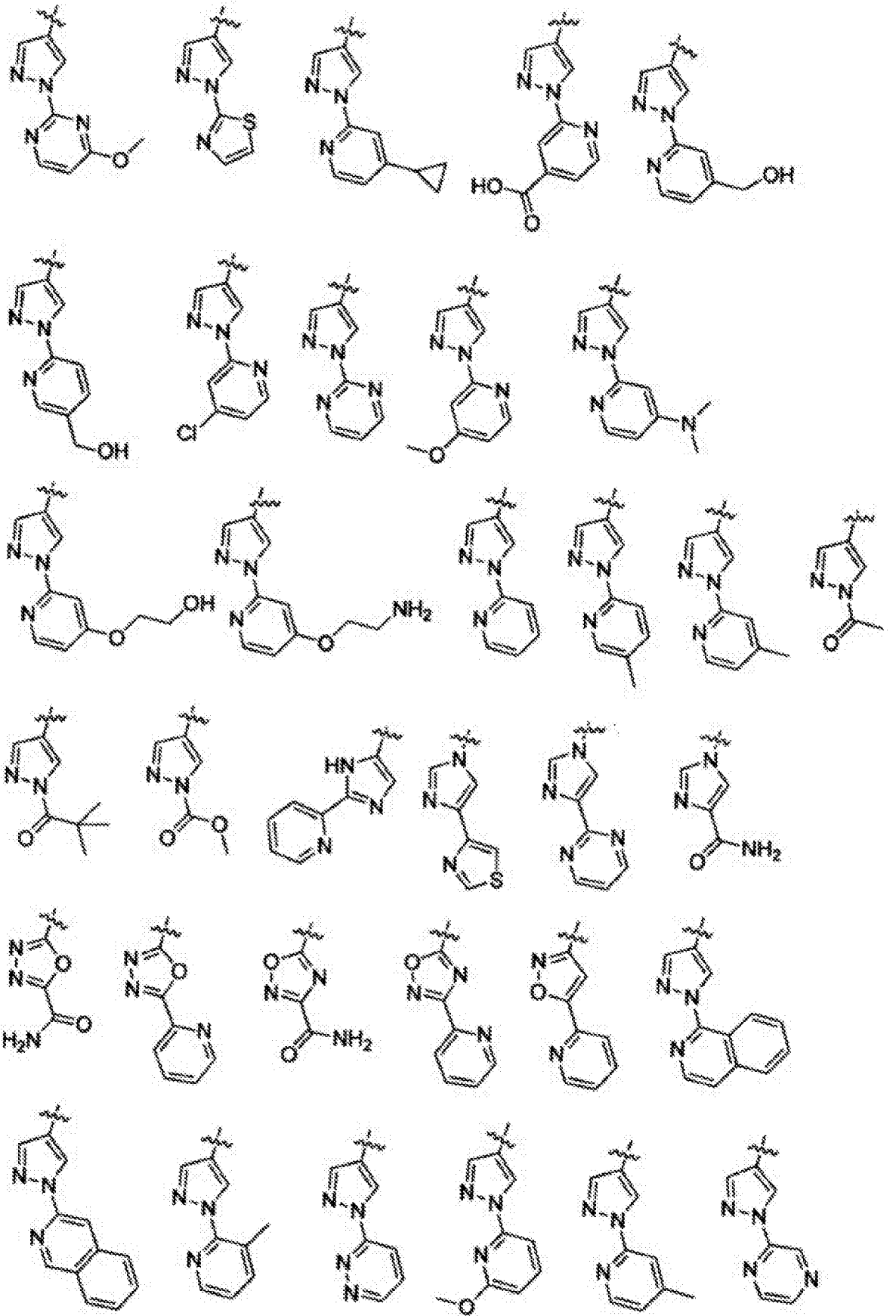
42. Применение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой пиримидиновое, тиазольное, пиридиновое, изохинолиновое или пиридазиновое кольцо, где кольцо необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, карбоциклила, -F, -Cl, -Br, -I, -N(R^V)₂, -O-R^V и -C(O)-O-R^V.

43. Применение по п. 1, отличающееся тем, что -A-R⁴ взятые вместе, выбраны из:

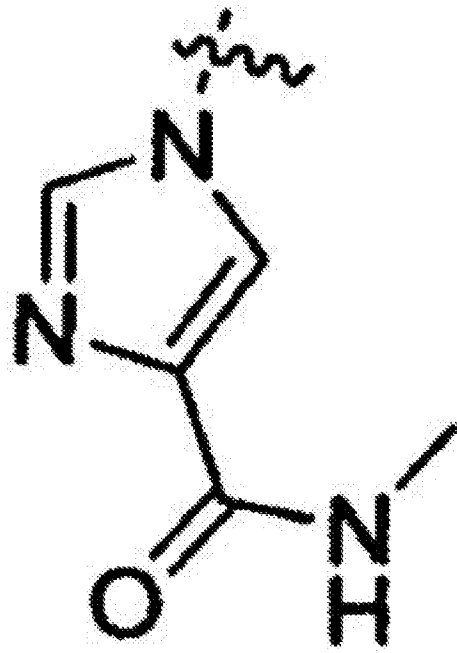
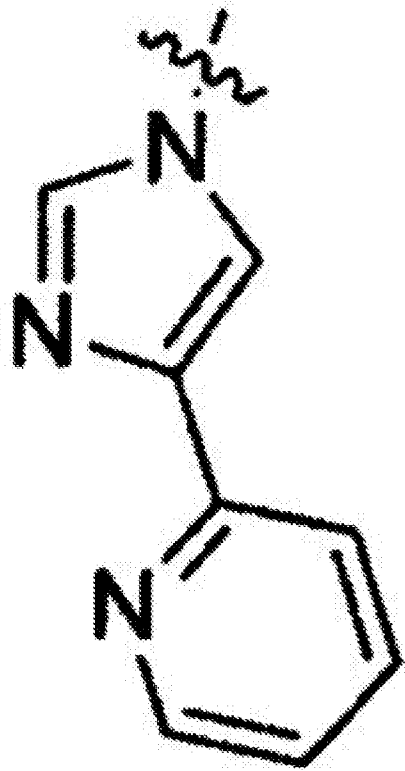
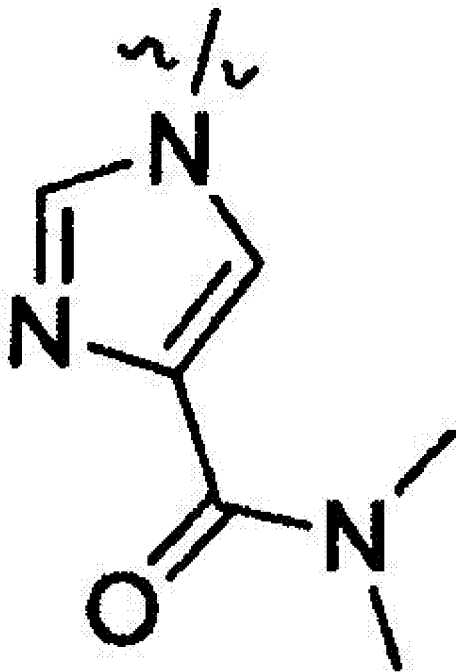


RU 2016112568 A

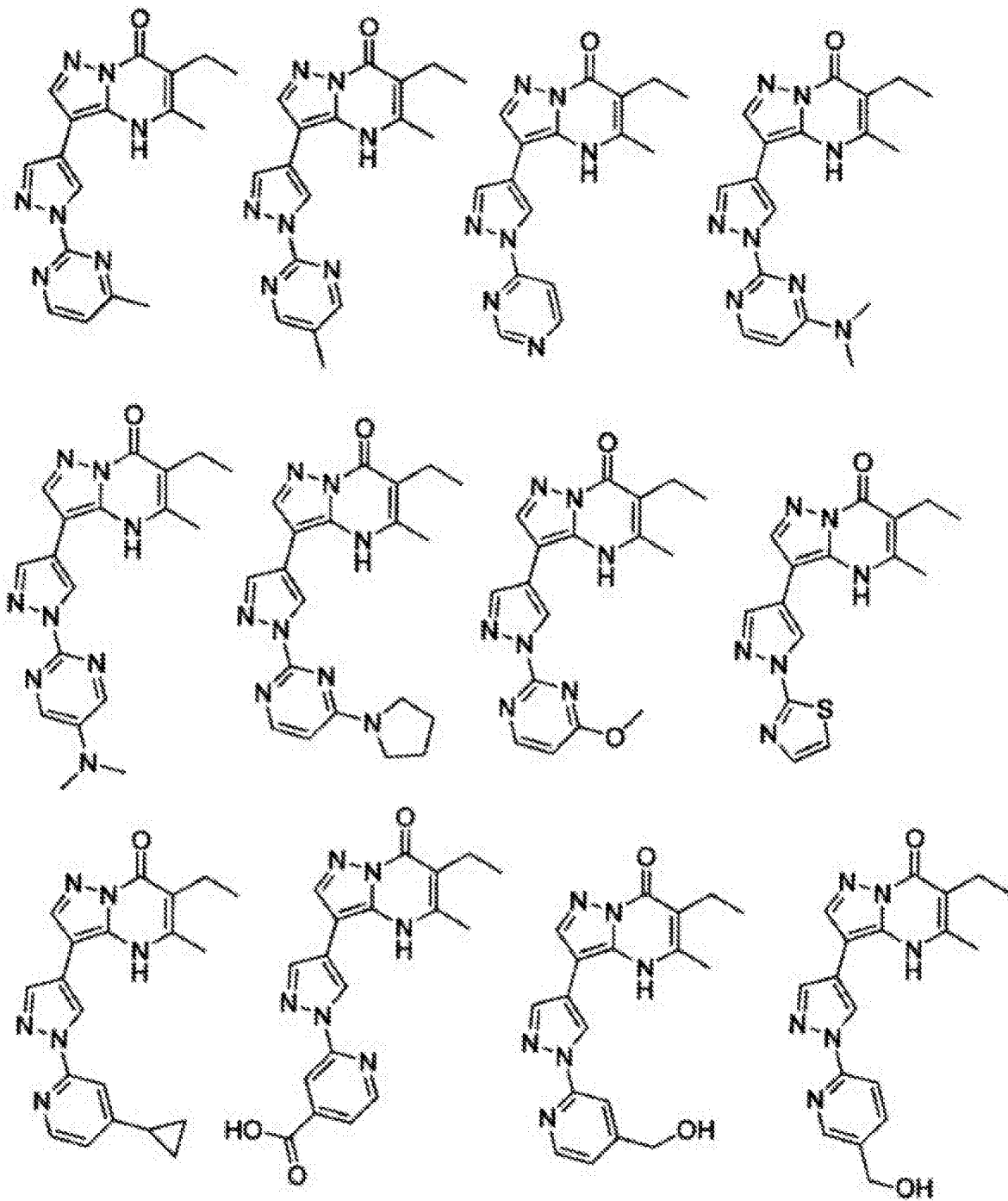
RU 2016112568 A

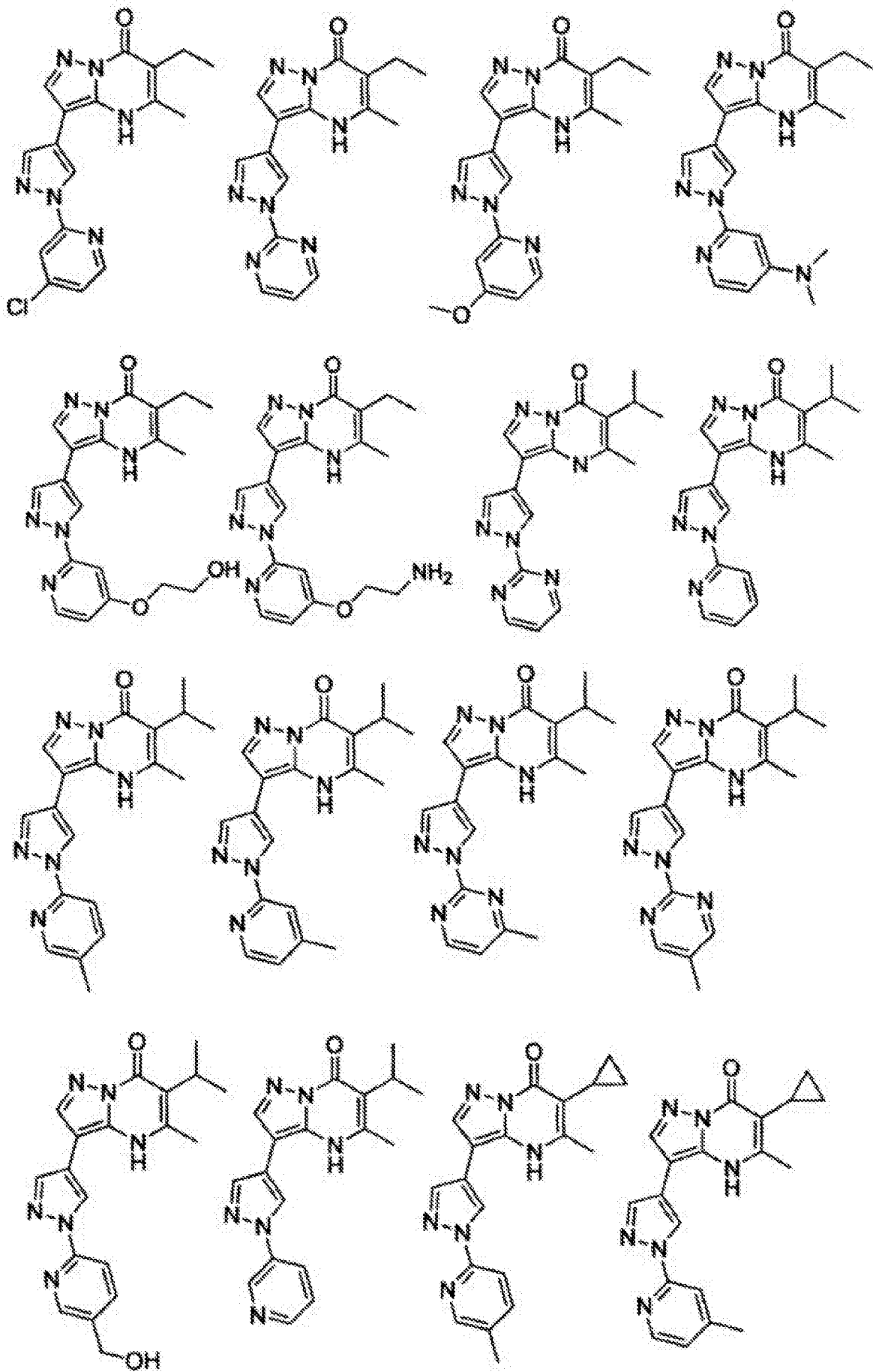


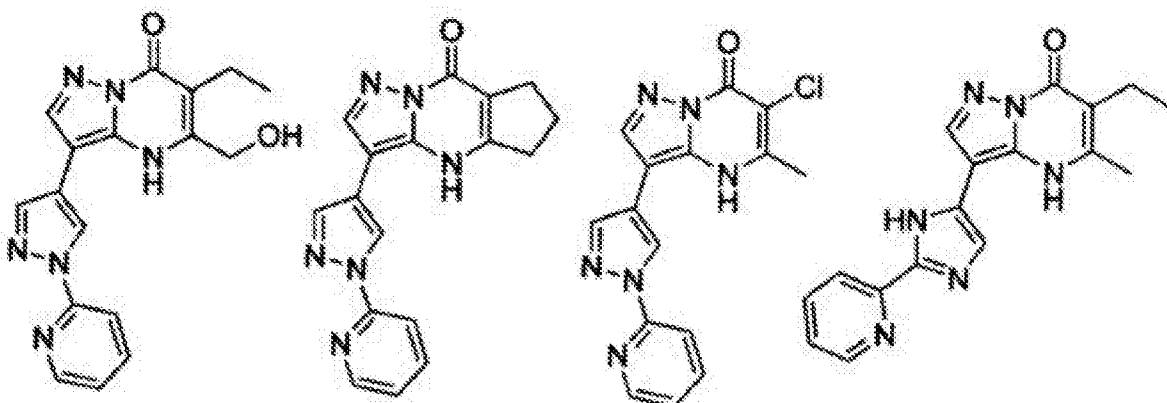
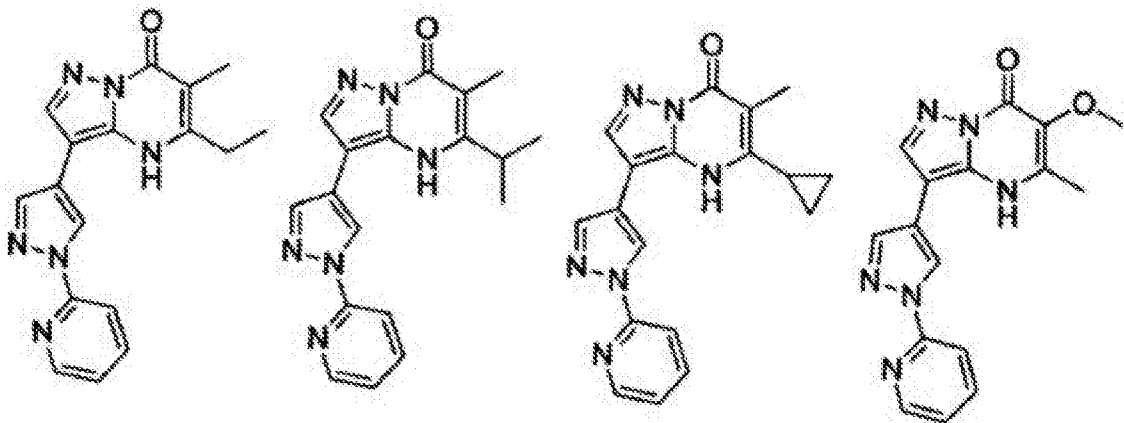
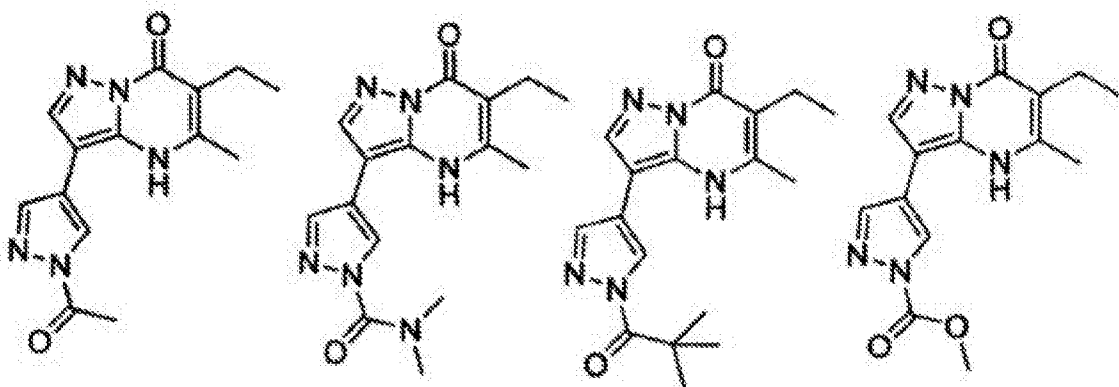
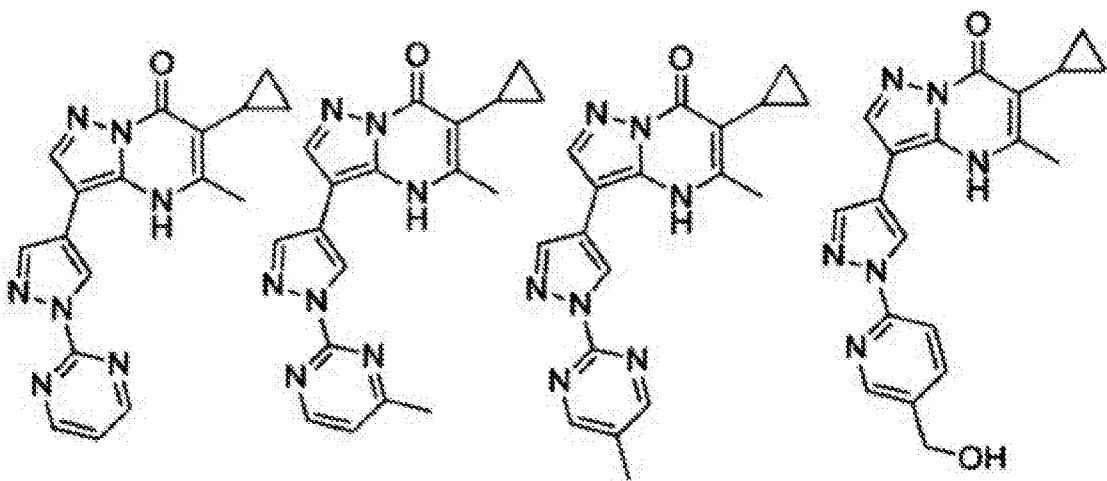
и

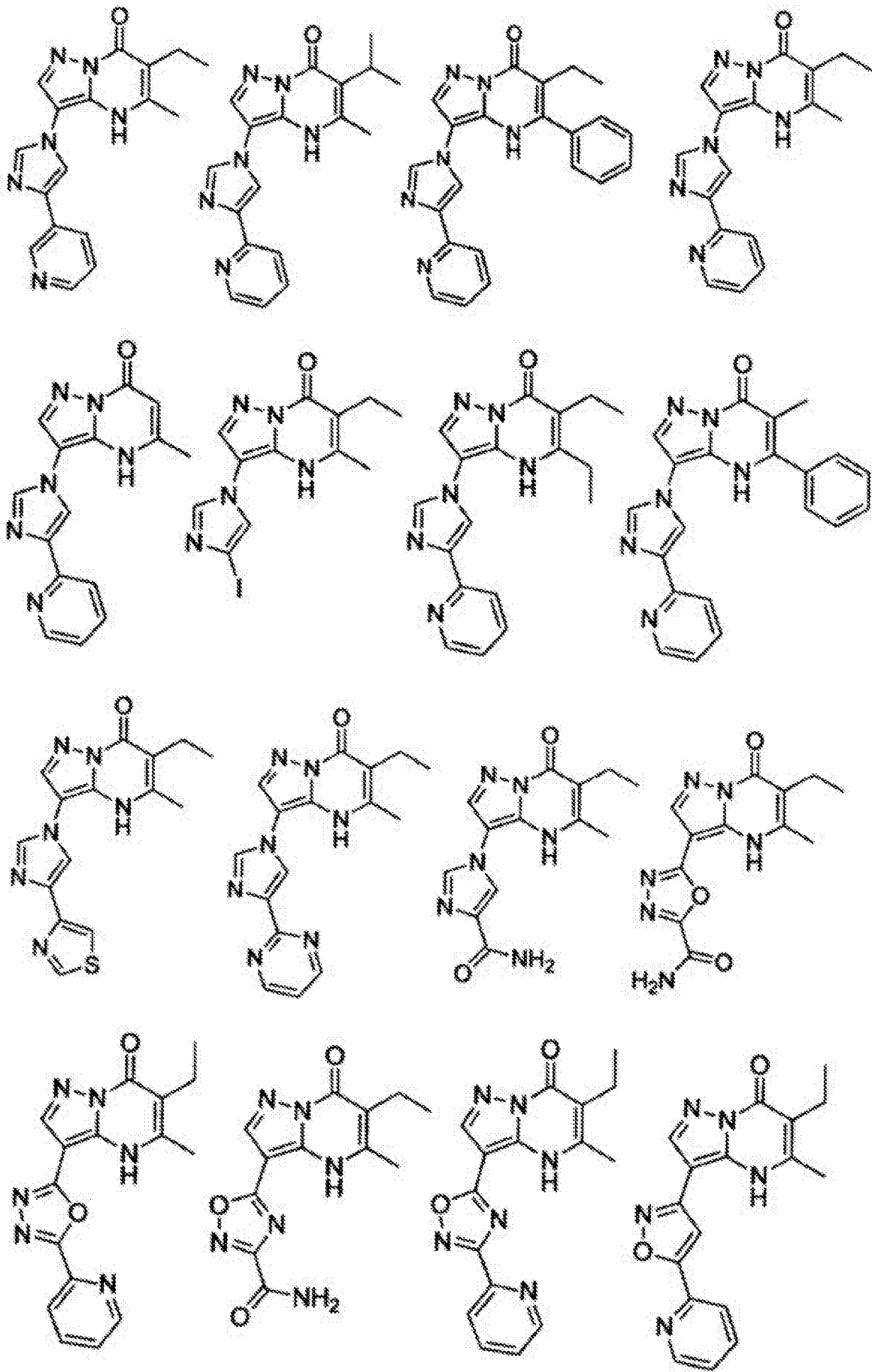


44. Применение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из:

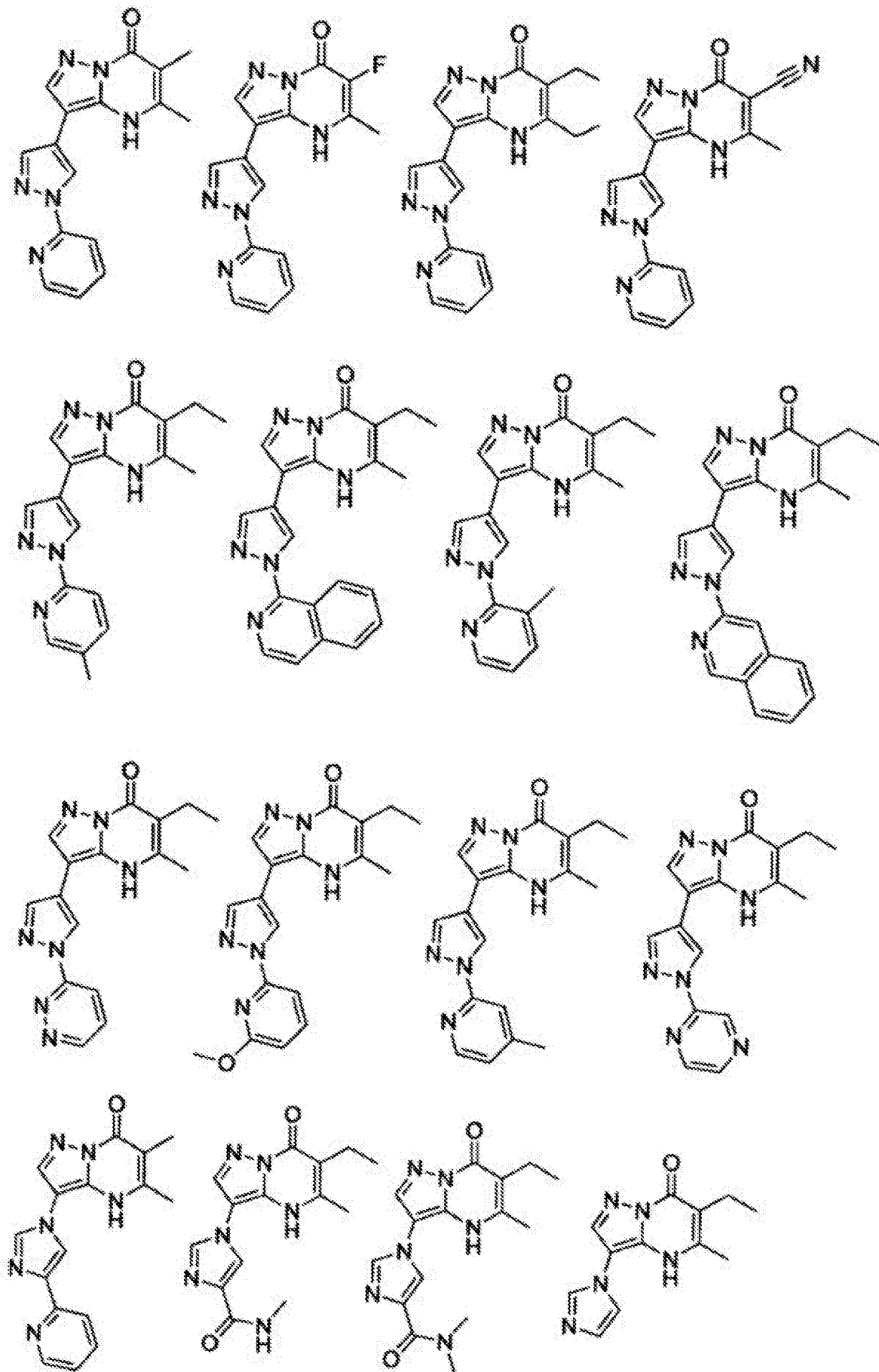






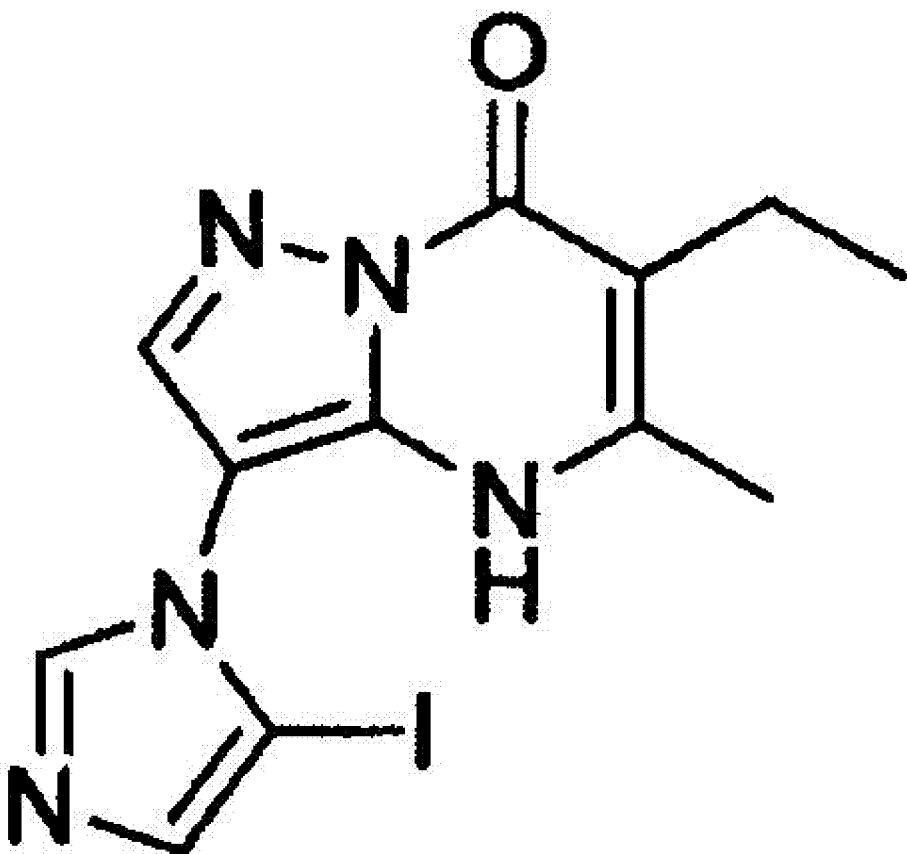
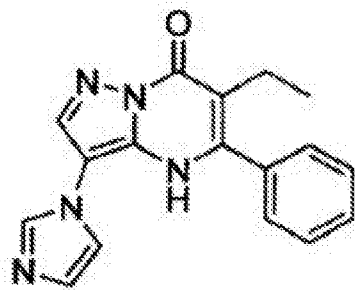
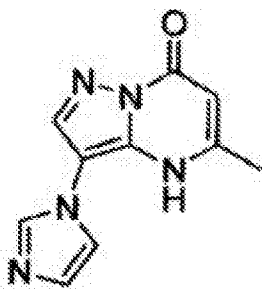
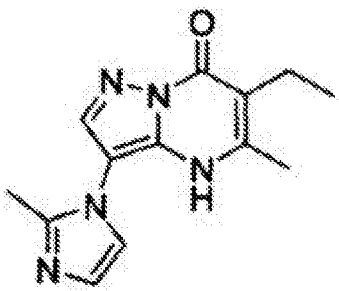


RU 2016112568 A



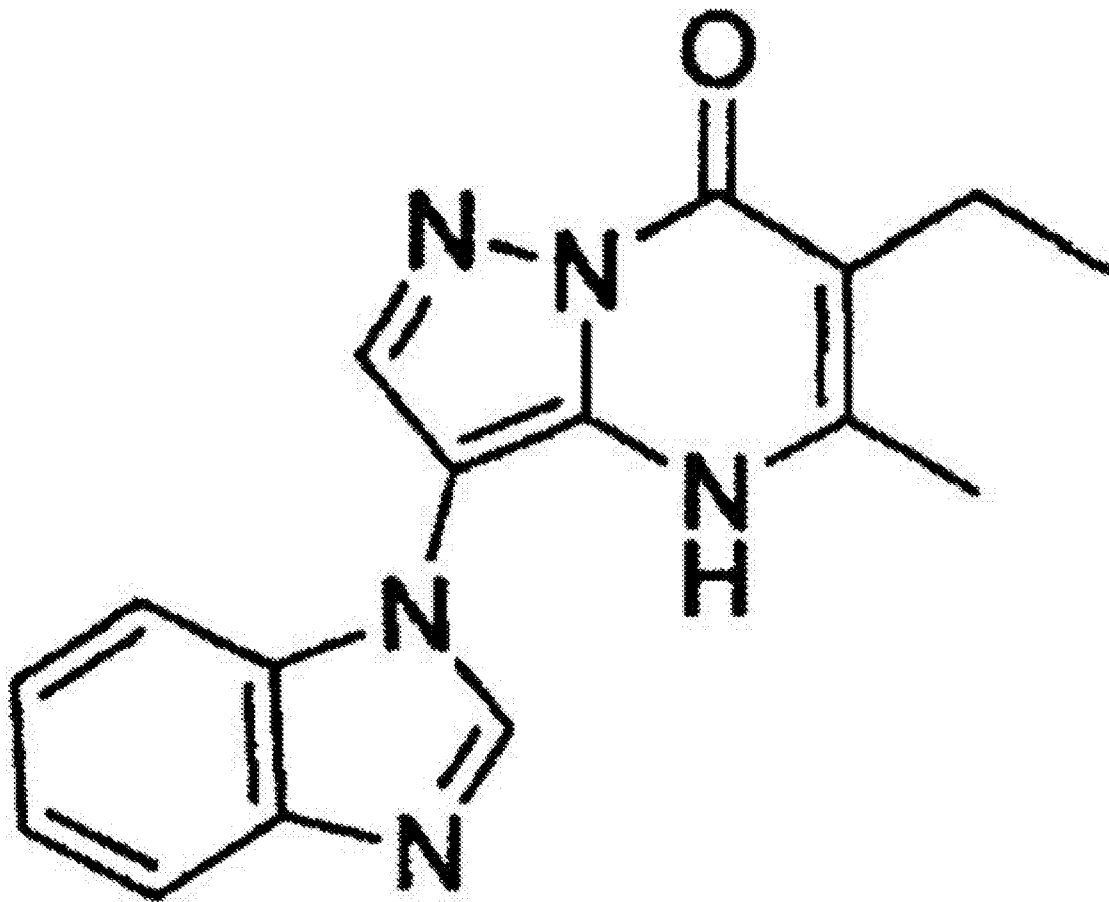
RU 2016112568 A

RU 2016112568 A



и

RU 2016112568 A



и его фармацевтически приемлемые соли.

45. Соединение формулы (I), описанное в п. 1, или его соль, при условии, что:

если $-A-R^4$ представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиперидино-3-пиридил, 4-гидрокси-3-пиридил, 4-метокси-3-пиридил, 4-морфолино-3-пиридил, 4-пирролидино-3-пиридил, 6-фтор-2-пиридил, и R^3 представляет собой водород, метил, этил или метокси, то R^1 не является H; и

если $-A-R^4$ представляет собой 2-тиенил и R^3 представляет собой трифторметил, то R^1 не является H; и

если R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный карбоциклический, и $-A-R^4$ представляет собой 1-нафтил, то R^3 не является метилом;

если R^1 представляет собой 2-гидроксиэтил, R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой метил, то $-A-R^4$ не является 6-(N,N-диметиламино)-4-метил-3-пиридилом; и

если R^1 представляет собой 3-тиенил, R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой водород, то $-A-R^4$ не является 2-пиридилом или 3-пиридилом; и

если R^1 представляет собой водород, R^2 представляет собой 3-нитрофенил или 2,3,4,5-тетрафторфенил, и R^3 представляет собой трифторметил, то $-A-R^4$ не является 2-тиенилом; и

если R^3 представляет собой метилтио, то $-A-R^4$ не является 1,2,4-оксадиазол-5-илом, замещенным 4-метилфенилом, 4-хлорфенилом, фенилом, 3,4-метилендиоксифенилом

или 2-тиенилом; и

если R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой H, и $-A-R^4$ представляет собой 3-тиенил, то R^1 не является фенилом, 3-тиенилом, 2-тиенилом, 1H-пиразол-3-илом, 1-метил-1H-пиразол-3-илом, 1-метил-1H-пиразол-5-илом, 1-этил-1H-пиразол-3-илом или 1-этил-1H-пиразол-5-илом.

46. Композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное в любом из пп. 1-45, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый адьювант, носитель или основу.

47. Композиция по п. 46, в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

48. Композиция по п. 47, отличающаяся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

49. Способ повышения эффективности лечения рака, включающего цитотоксический агент для индивидуума, включающий введение индивидууму (а) эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) эффективного количества цитотоксического агента.

50. Способ лечения индивидуума с раком, для которого существует повышенная вероятность развития резистентности к цитотоксическому агенту, включающий введение индивидууму (а) эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) эффективного количества цитотоксического агента.

51. Способ лечения рака у индивидуума, включающий введение индивидууму (а) соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) цитотоксического агента.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что соответствующие количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли и цитотоксических агентов являются эффективными для увеличения периода чувствительности рака и/или задержки развития резистентности клеток к цитотоксическому агенту.

53. Способ повышения эффективности лечения рака, включающего цитотоксический агент для индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения рака у индивидуума, в котором лечение рака включает введение индивидууму (а) эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) цитотоксического агента, при этом указанное лечение рака имеет повышенную эффективность по сравнению со стандартным лечением, включающим введение эффективного количества цитотоксического агента без (в отсутствии) соединения формулы (I), описанного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

55. Способ задержки и/или предотвращения развития устойчивости рака к цитотоксическому агенту у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ повышения чувствительности к цитотоксическому агенту у индивидуума с раком, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ продления периода чувствительности к агенту для лечения рака у индивидуума с раком, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ продления периода ответа к агенту для лечения рака у индивидуума с

раком, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

59. Способ по любому из пп. 52, 53, 55 и 56, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает (b) введение индивидууму эффективного количества цитотоксического агента.

60. Способ по любому из пп. 49-51 и 54, отличающийся тем, что указанный цитотоксический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой таксан.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанный таксан представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

63. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой платиновый агент.

64. Способ по любому из пп. 49-51 или 54, отличающийся тем, что цитотоксический агент выбран из антимицротрубочковых агентов, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотических агентов, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов, ингибиторов ЛДГ-А; ингибиторов биосинтеза жирных кислот, ингибиторов передачи сигнала в клеточном цикле, ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов протеасом и ингибиторов метаболизма рака.

65. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой антагонист EGFR.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что указанный антагонист EGFR представляет собой N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль (например, эрлотиниб).

67. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор RAF.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой ингибитор BRAF и/или CRAF.

69. Способ по п. 67, отличающийся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой вемурафениб.

70. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор PI3K.

71. Способ лечения пролиферативного расстройства у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I), описанного в п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

72. Способ по любому из пп. 49-58, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак легких, меланому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы и/или рак молочной железы.

73. Способ по п. 71, отличающийся тем, что указанное пролиферативное расстройство представляет собой рак легких, меланому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы и/или рак молочной железы.

74. Способ по п. 59, где цитотоксическим агентом является химиотерапевтический агент.

75. Способ по п. 74, где химиотерапевтическим агентом является таксан.

76. Способ по п. 74, где таксаном является паклитаксел или доцетаксел.

77. Способ по п. 74, где химиотерапевтическим агентом является агент на основе платины.

78. Способ по п. 59, где цитотоксический агент выбран из выбран из антимиотрубочковых агентов, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотических агентов, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов, ингибиторов лактатдегидрогеназы А (ЛДГ-А), ингибиторов биосинтеза жирных кислот, ингибиторов передачи сигнала в клеточном цикле, ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов протеасом и ингибиторов метаболизма рака.

79. Способ по п. 74, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

80. Способ по п. 79, отличающееся тем, что указанный антагонист EGFR представляет собой N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин или его фармацевтически приемлемую соль (например, эрлотиниб).

81. Способ по п. 74, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор RAF.

82. Способ по п. 81, отличающееся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой ингибитор BRAF и/или CRAF.

83. Способ по п. 81, отличающееся тем, что указанный ингибитор RAF представляет собой вемурафениб.

84. Способ по п. 74, отличающееся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K).