

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

(21)(22) Заявка: 2012144751/04, 24.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.03.2010 US 61/317,223

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2014 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.10.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/029879 (24.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/119895 (29.09.2011)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Соболеву А.Ю.

(71) Заявитель(и):

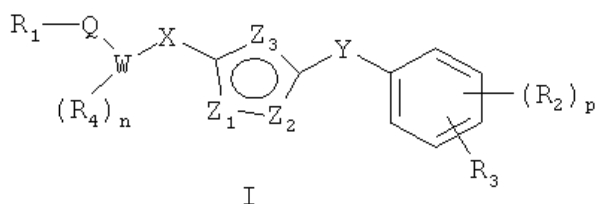
**АМИТЕК ТЕРАПЕТИКС СОЛЮШИНС,
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АРНОЛЬД Ли Дэниел (US),
МЕРФИ Эрик А. (US)**(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ КИНАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



или его N-оксид, N,N'-диоксид, N,N',N''-триоксид, или фармацевтически приемлемая соль:

в которой:

Q представляет собой O или S;

W представляет собой C₆-C₁₂арил или C₃-C₁₂гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома;

каждый из X и Y независимо отсутствует или представляет собой NH;

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из группы, состоящей из CH, N, и NR₅, где R₅ представляет собой водород или низший алкил;Z₃ представляет собой O, S, N, или NR₅, где R₅ представляет собой водород или низший алкил;R₁ представляет собой незамещенный или замещенный C₃-C₁₂гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, или алкил, замещенный незамещенным или замещенным

C₃-C₁₂гетероарилом, содержащим 1-3 гетероатома;

каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₁₂циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₁₀гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, необязательно замещенного C₆-C₁₂арила, необязательно замещенного C₃-C₁₂гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, CF₃, галогена, CN, CONHR₆ и CO₂ R', где R' представляет собой водород или C₁-C₆алкил; или, необязательно, R₂ и R₃, объединены вместе с образованием от пяти- до семичленного карбоцикла;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₆алкила, -OH, NO₂, -CN, C₁-C₆алкокси, -NHSO₂R₆, -SO₂NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂, -NR₆R₇, -SR₆, -S(O)R₆, -S(O)₂R₆, -CO₂R₆, -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆алкила; p=0-4 и p равен 1 или 2.

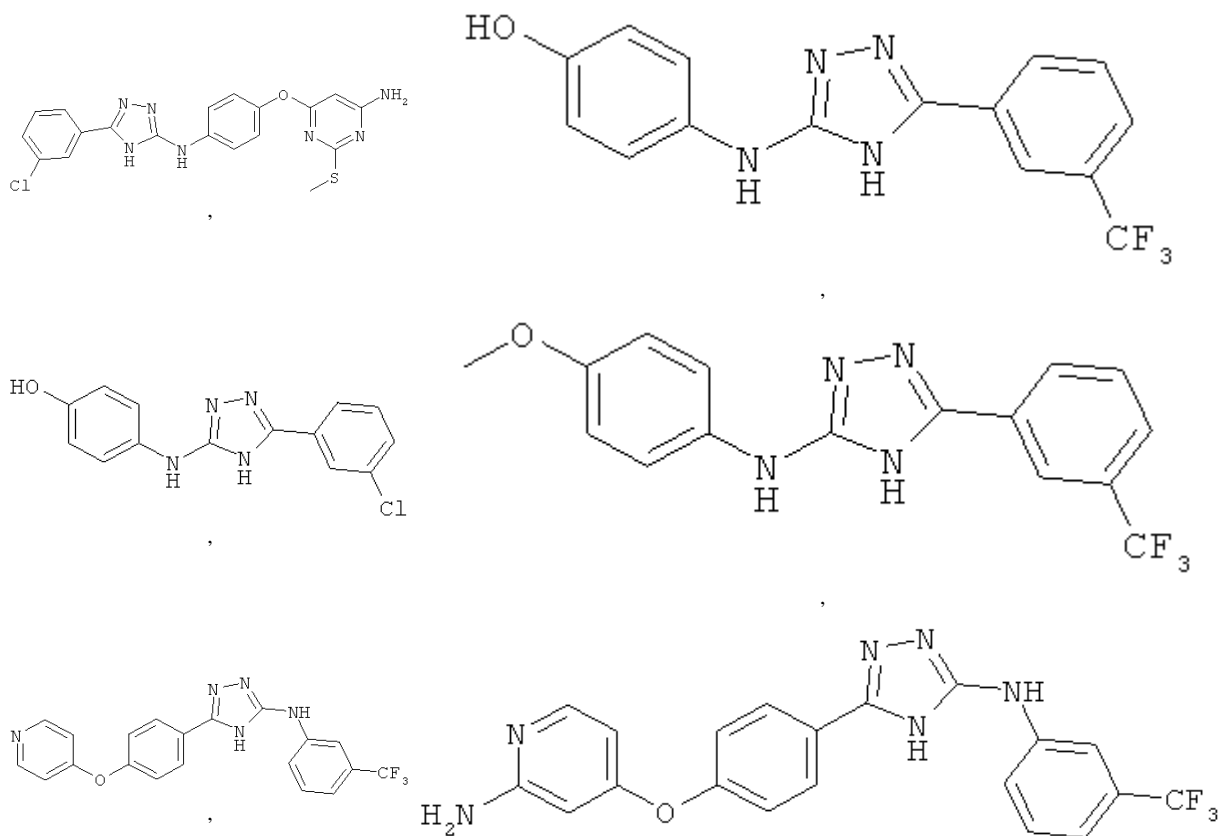
2. Соединение по п.1, в котором W представляет собой C₆-C₁₂арил.

3. Соединение по п.1, в котором R₁ представляет собой незамещенный или замещенный C₃-C₁₂гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома.

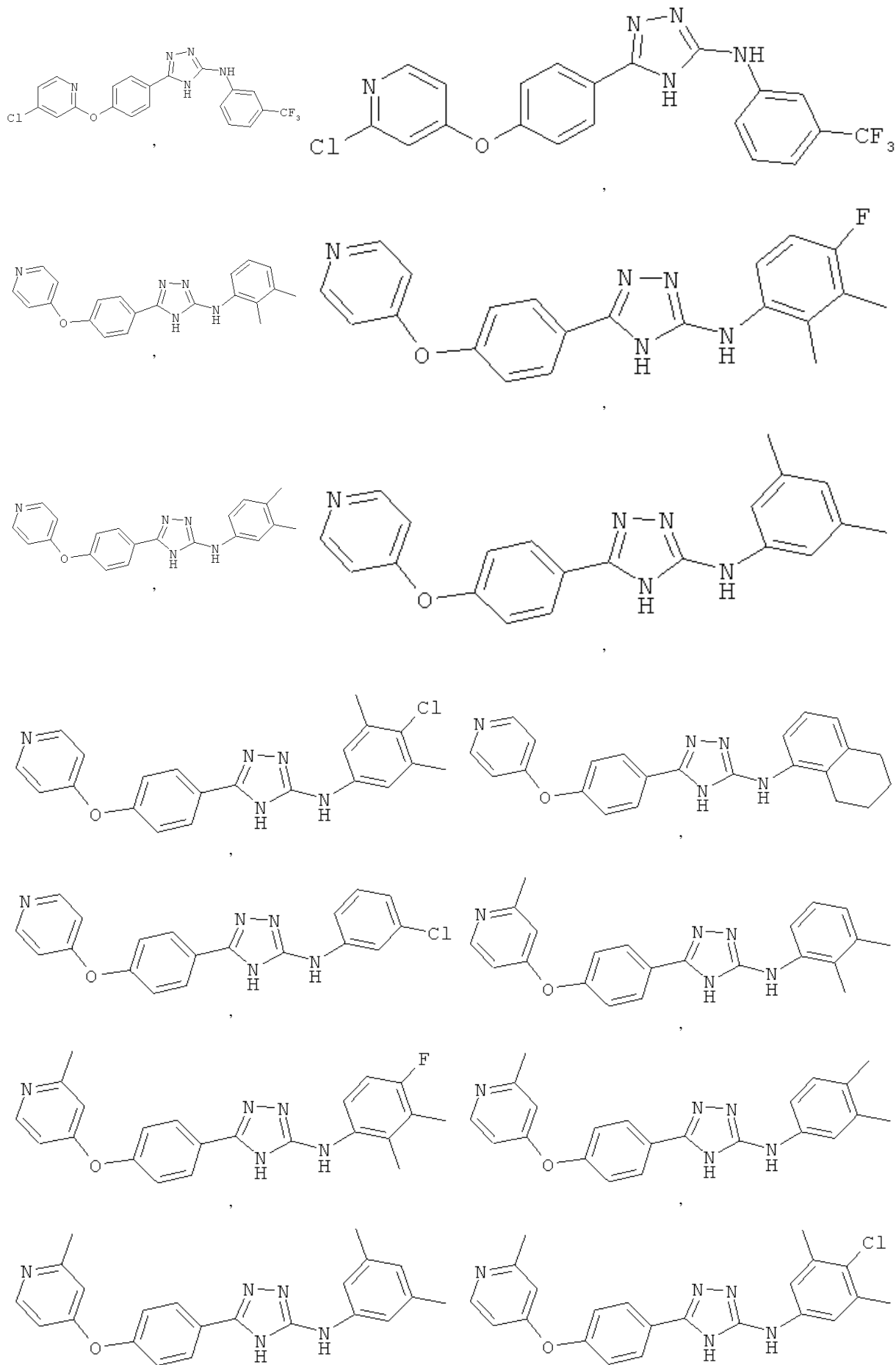
4. Соединение по п.1, в котором R₄ представляет собой водород.

5. Соединение по п.1, в котором каждый из R₂ и R₃ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, -CF₃ и галогена, где p равен 0, или 1, или 2; или, необязательно, R₂ и R₃ объединены вместе с образованием от пяти- до семичленного карбоцикла.

6. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

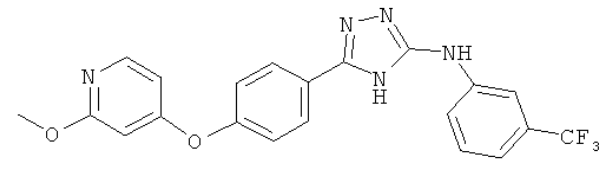
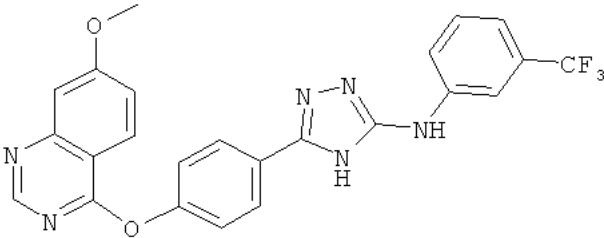
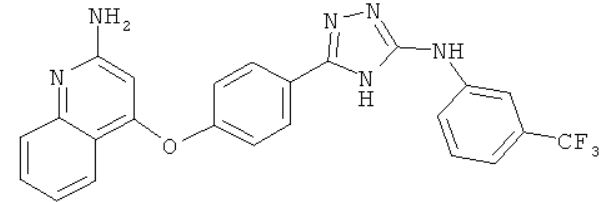
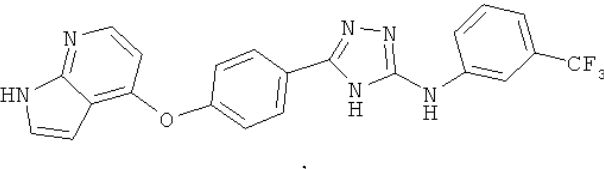
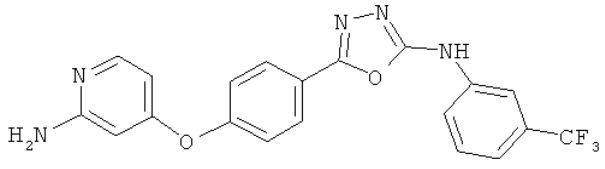
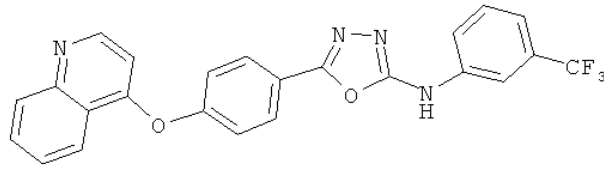
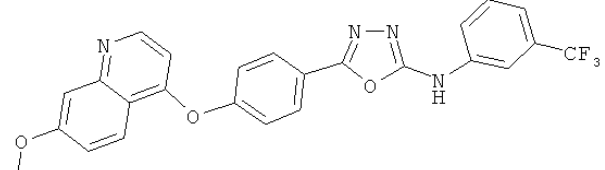
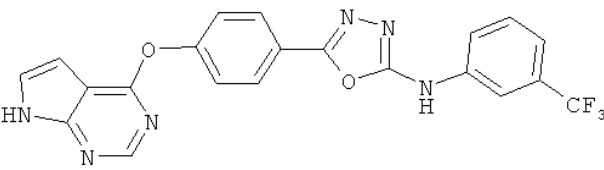
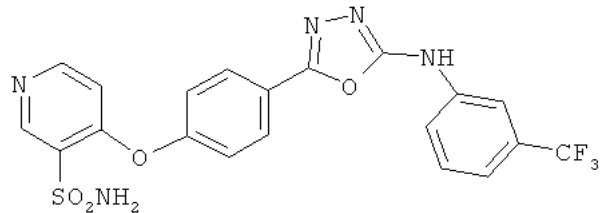
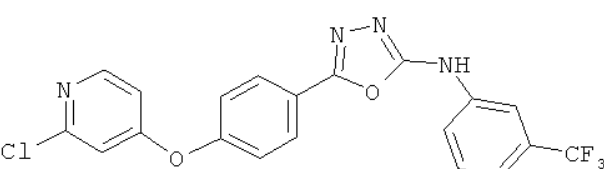
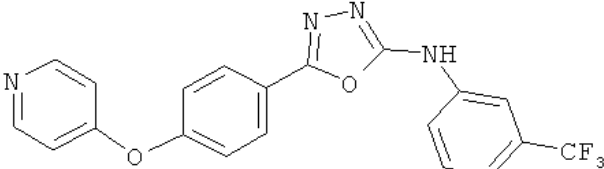
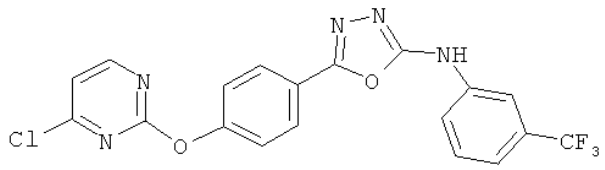
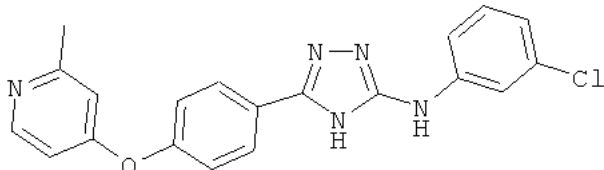
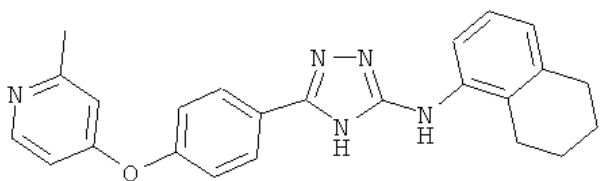


A 157412102 RU

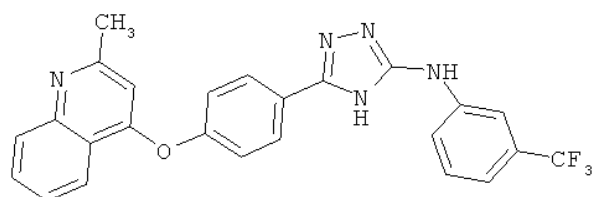
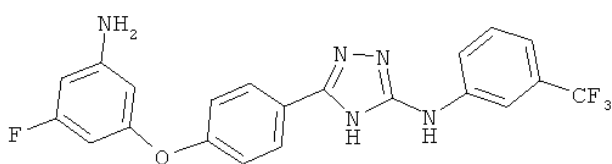
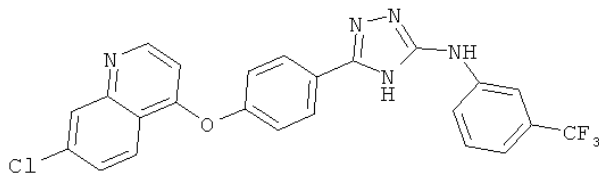
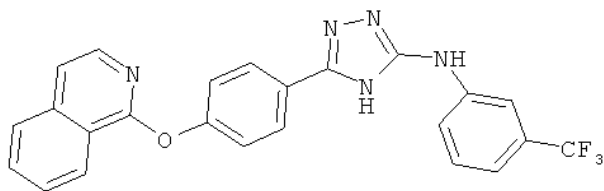
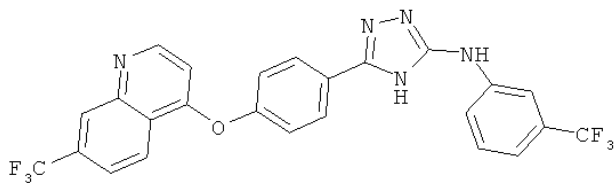
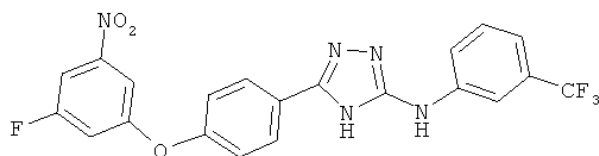
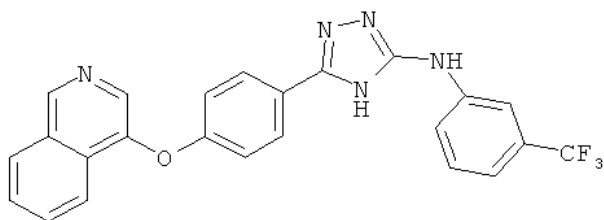
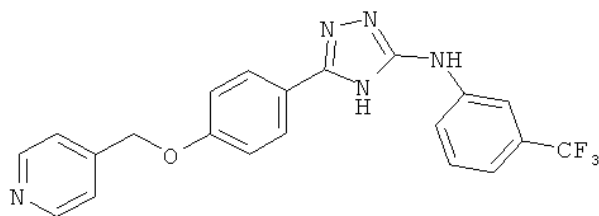
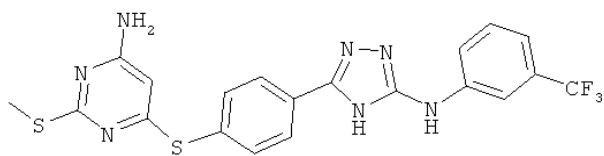
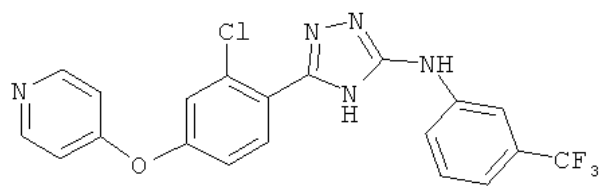
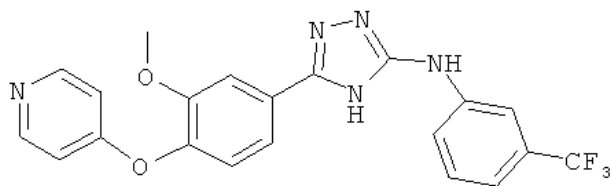
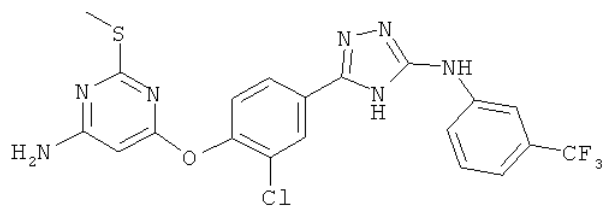
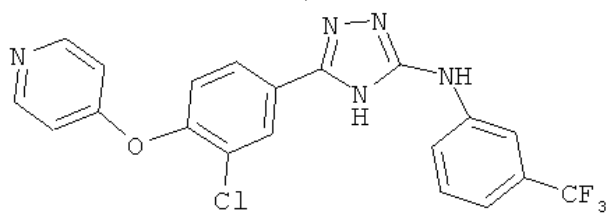
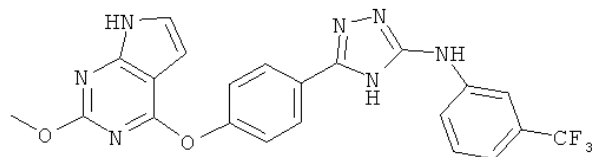
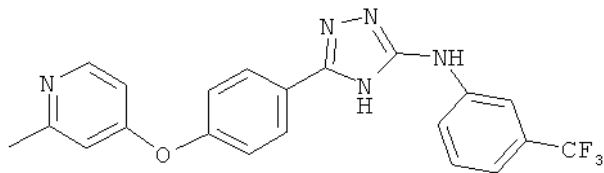


RU 2012144751 A

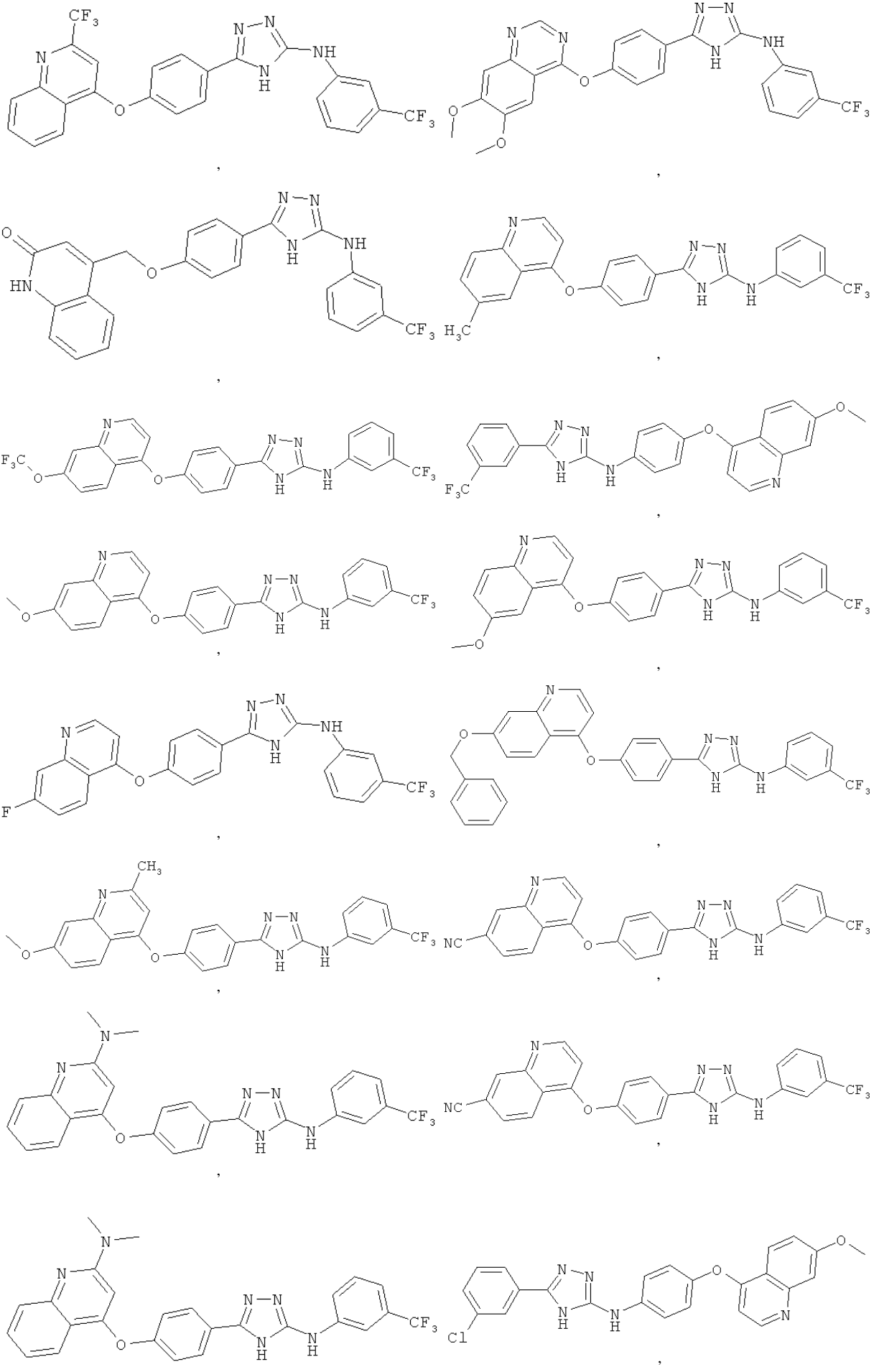
A 157412102 RU



RU 2012144751 A



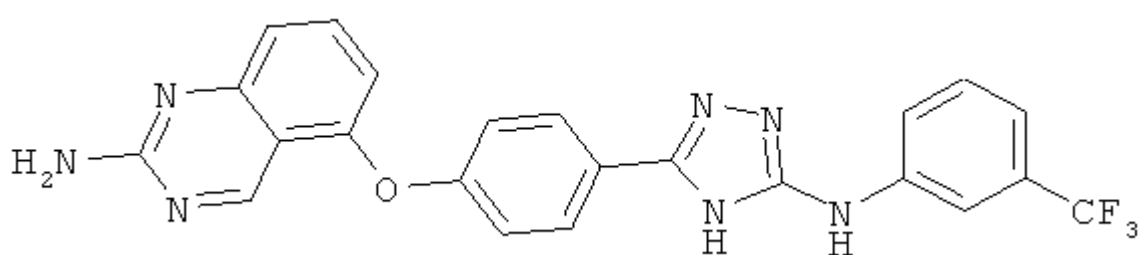
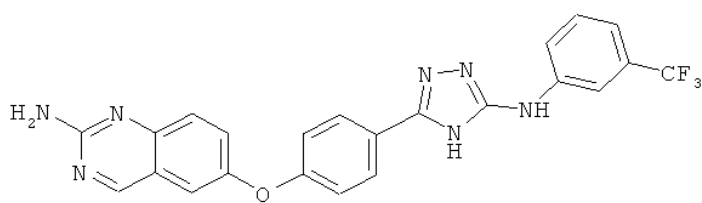
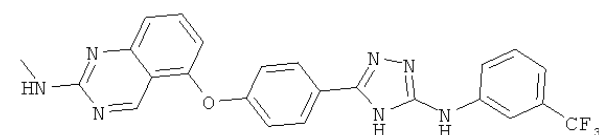
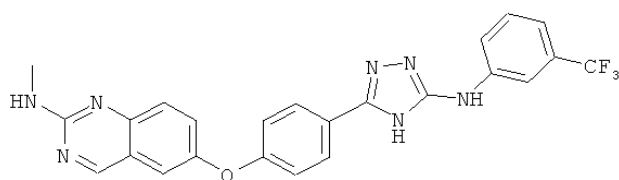
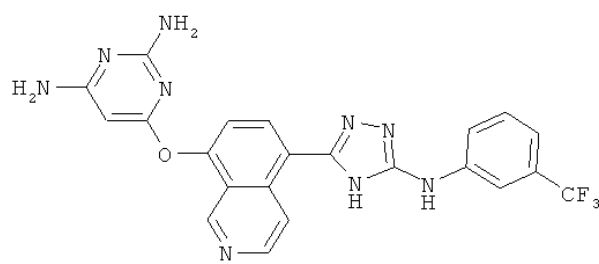
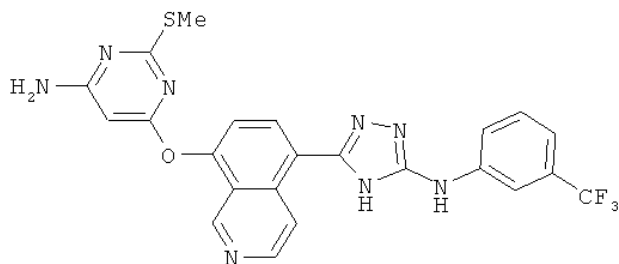
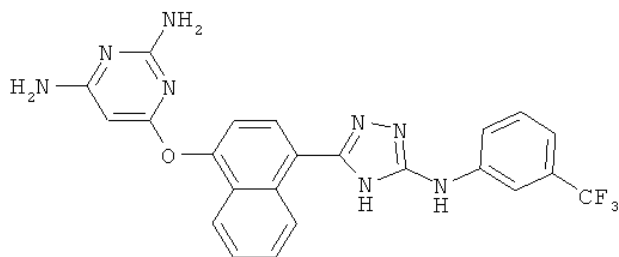
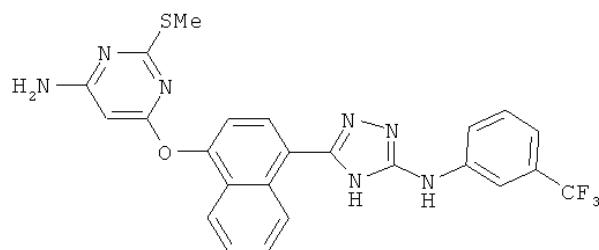
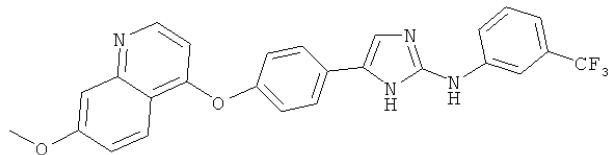
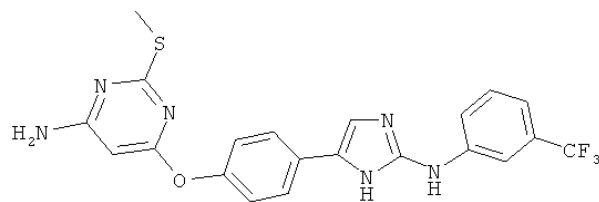
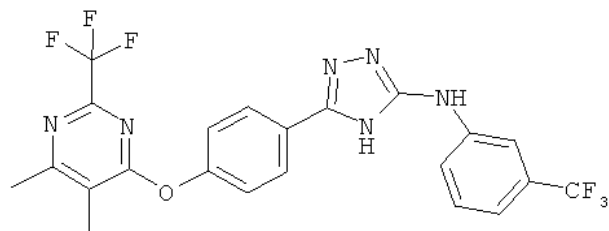
A 1574412102 RU



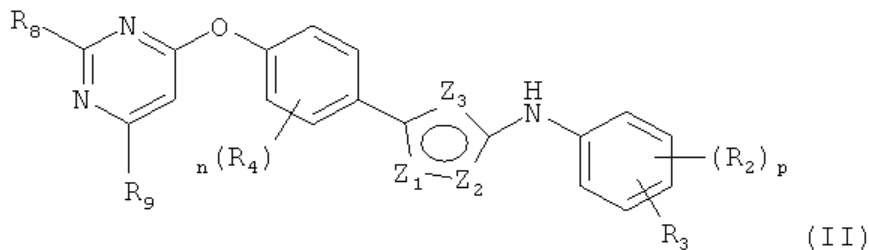
RU 2012144751 A

A 1574412102 RU

RU 2012144751 A



7. Соединение по п.1 формулы (II)



или его N-оксид, N,N'-диоксид, N,N',N''-триоксид, или фармацевтически приемлемая соль:

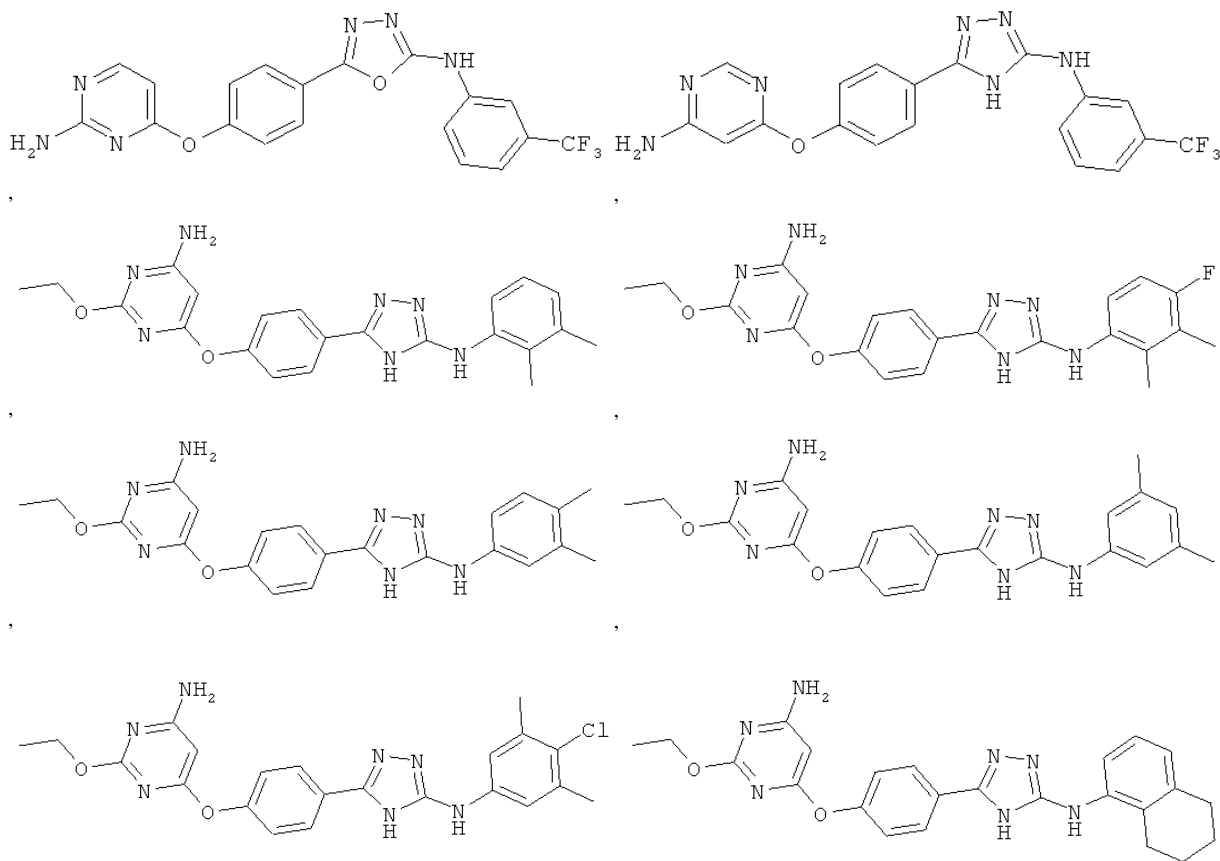
в которой:

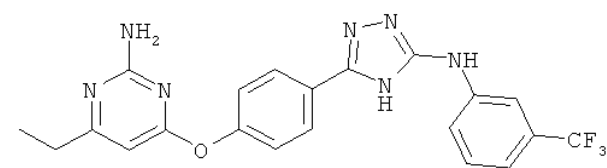
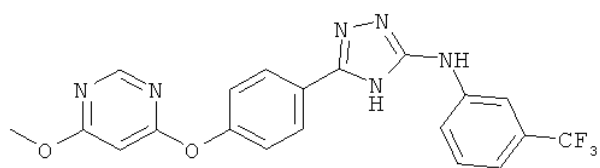
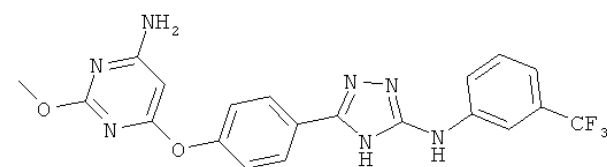
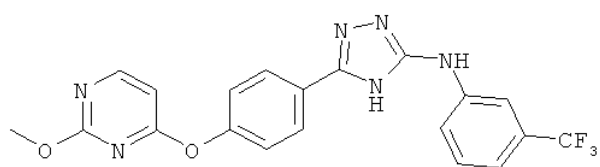
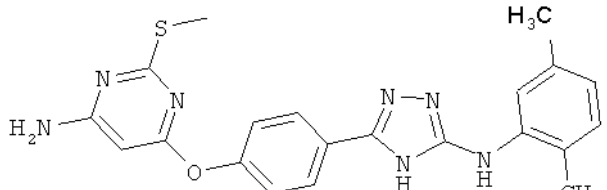
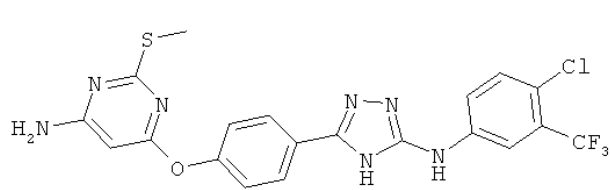
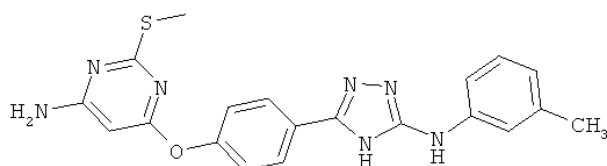
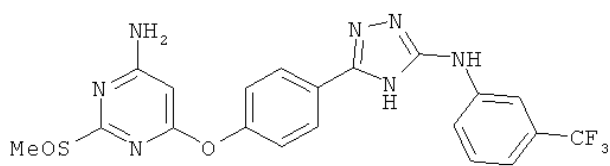
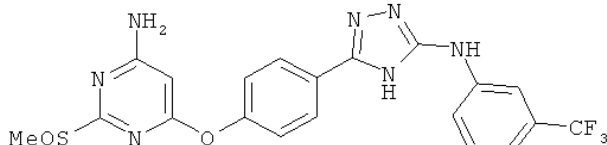
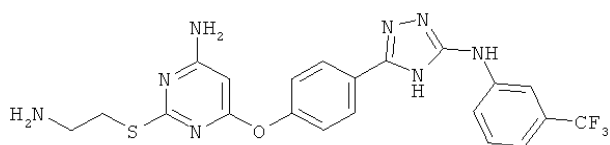
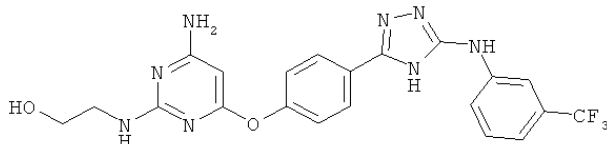
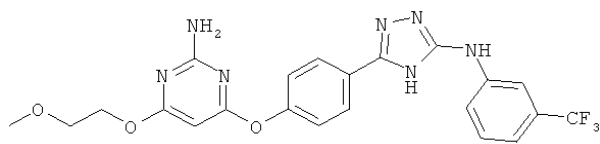
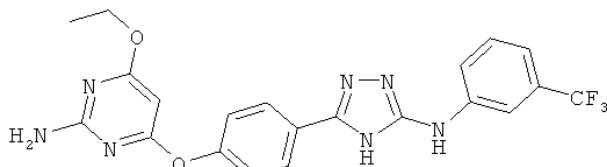
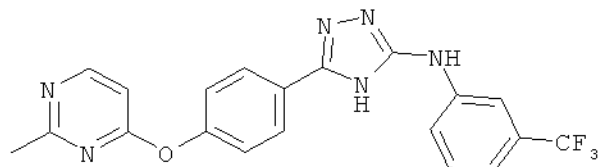
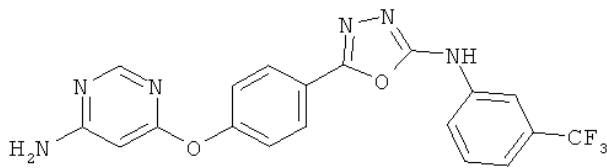
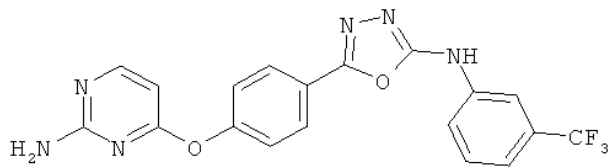
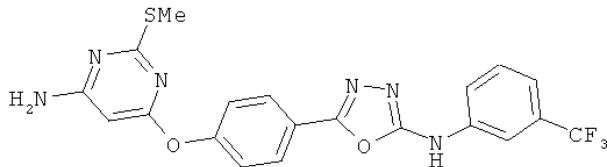
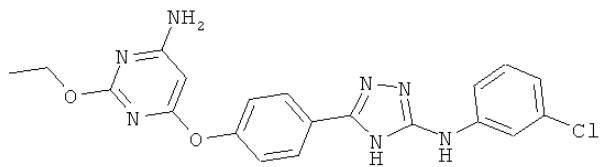
R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-CF_3$, $-OH$, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, $-NR_{10}R_{11}$, и $-SO_mR_{12}$, где R_{10} и R_{11} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, $-SO_2R_{12}$, $-S(O)R_{12}$, и $-COR_{12}$, и R_{12} представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный C_3 - C_{12} гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома и m равен 0-2.

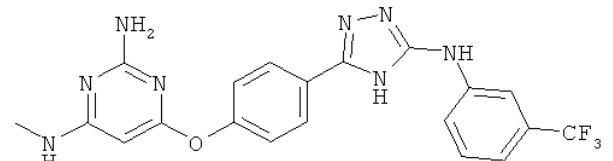
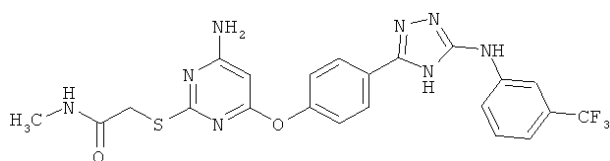
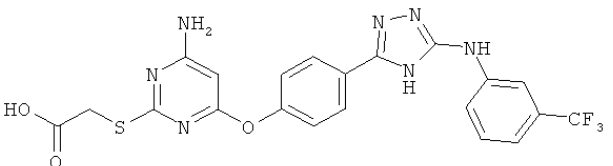
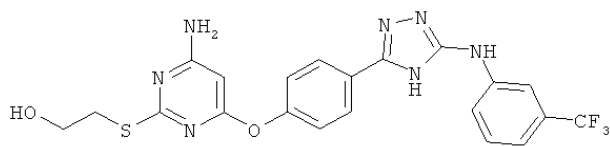
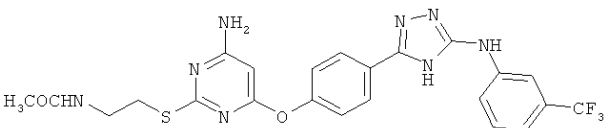
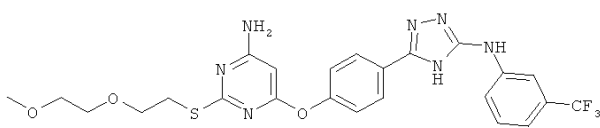
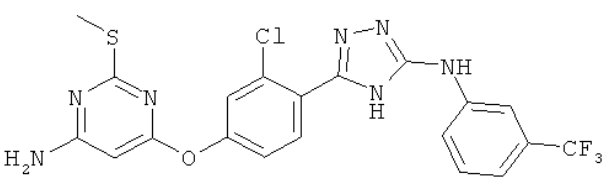
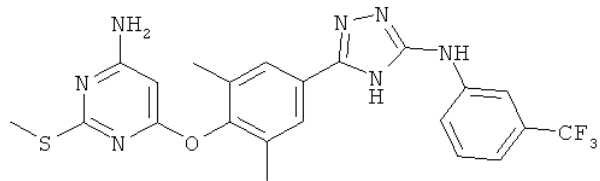
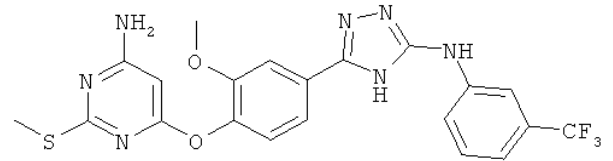
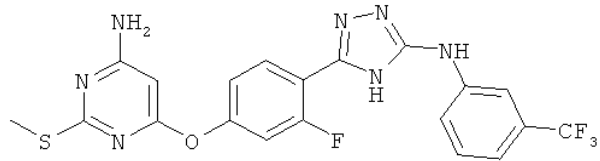
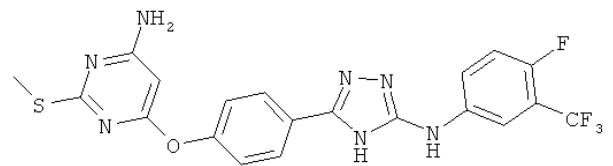
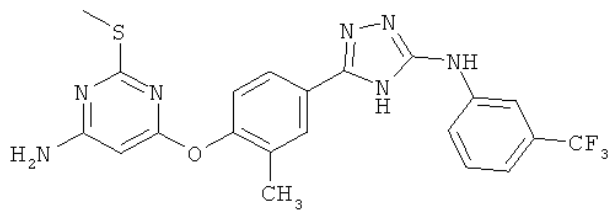
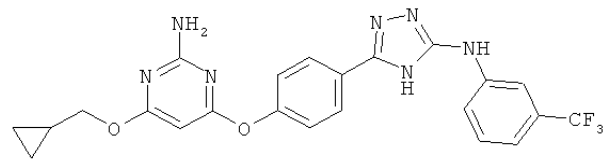
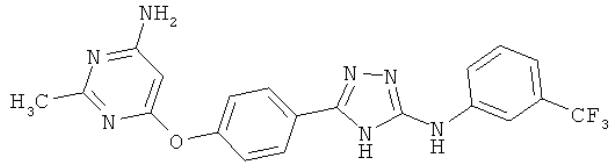
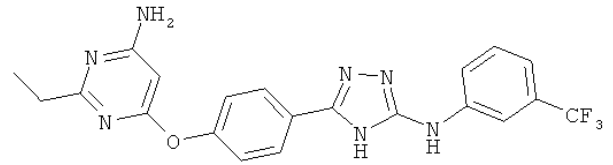
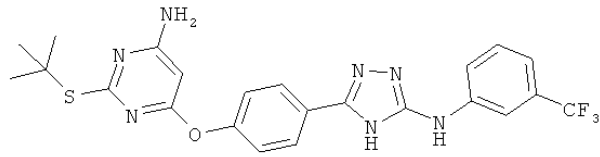
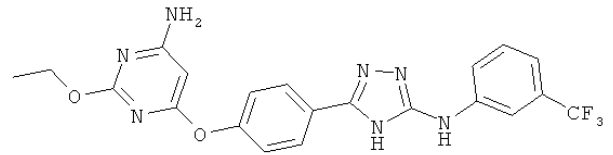
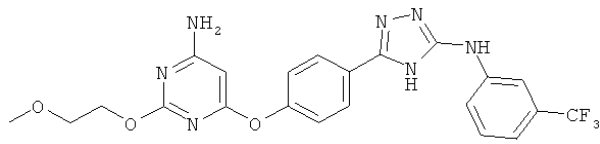
8. Соединение по п.7, в котором R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, $-NR_{10}R_{11}$, и $-SO_mR_{12}$ и m равен 0-2.

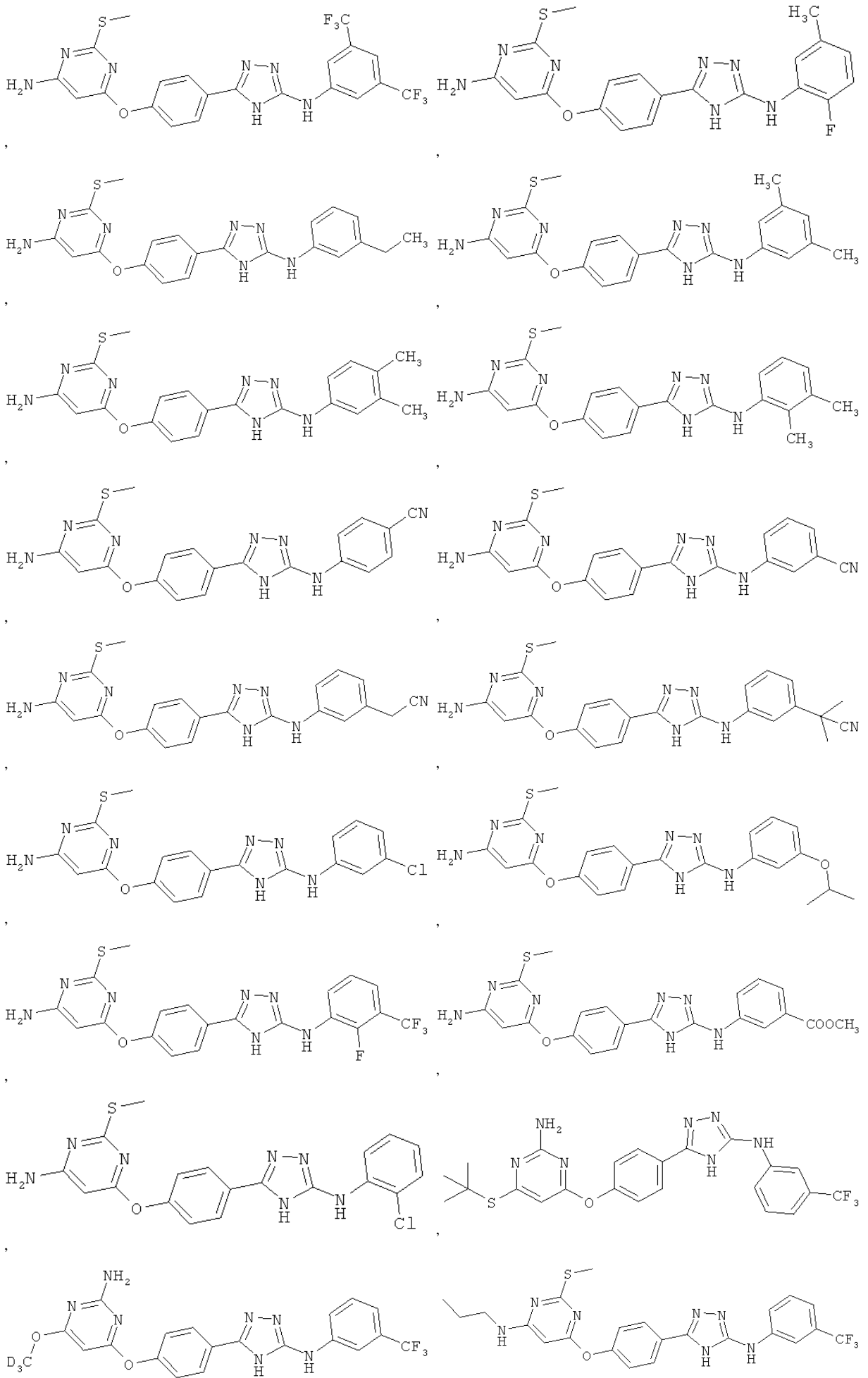
9. Соединение по п.8, в котором каждый из R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкилов, $-CF_3$, и галогена, где p равен 0, или 1, или 2; или, необязательно, R_2 и R_3 объединены вместе с образованием от пяти- до семичленного карбоцикла.

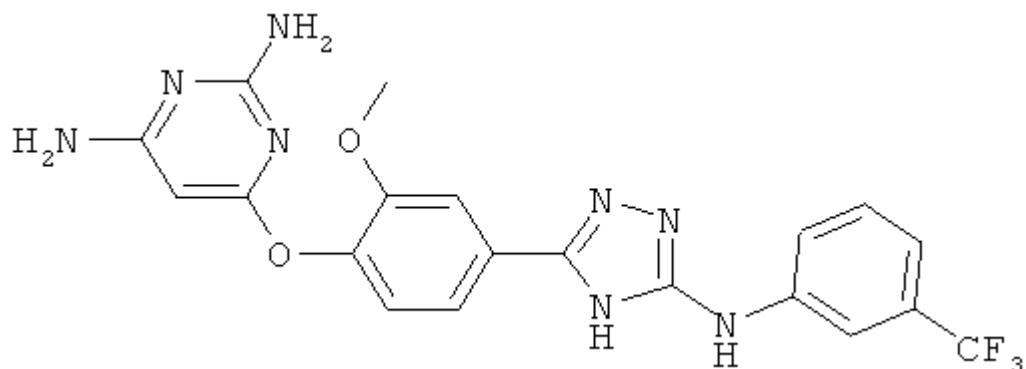
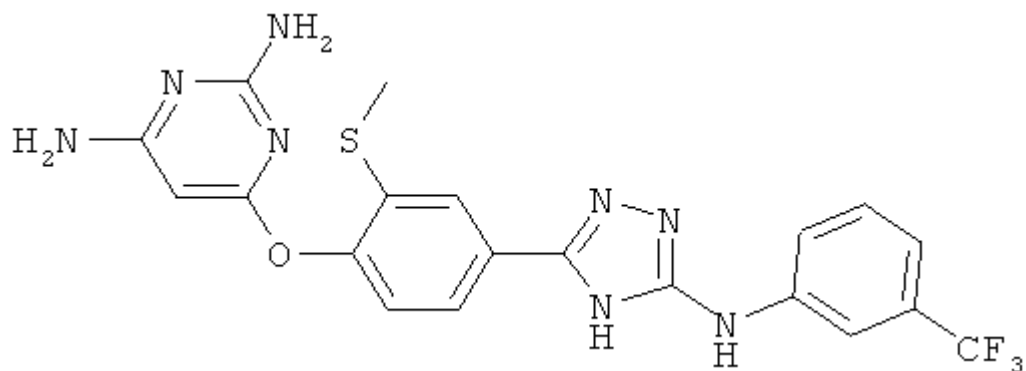
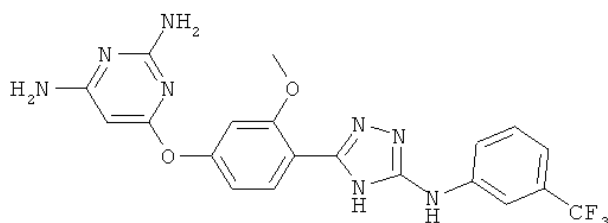
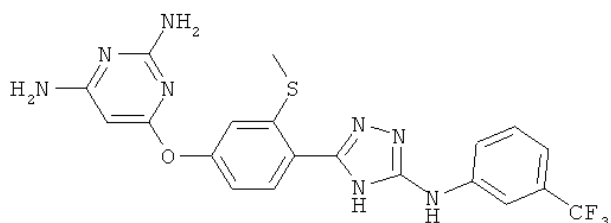
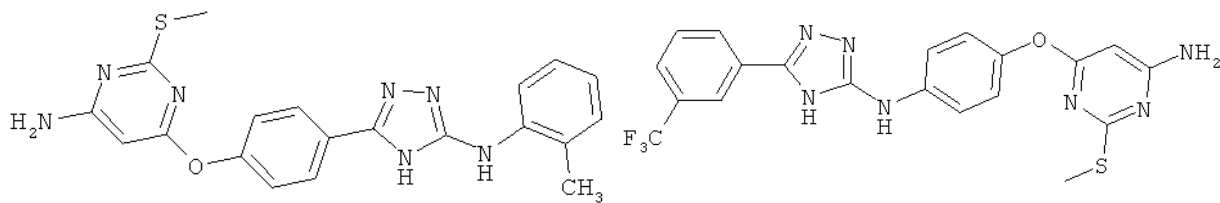
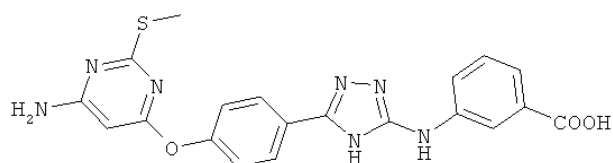
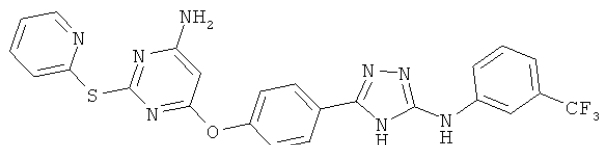
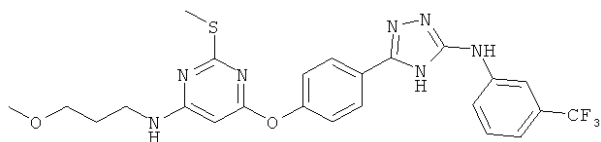
10. Соединение по п.9, где соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из:





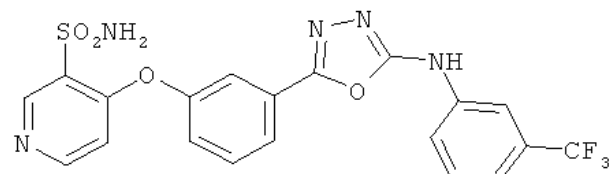
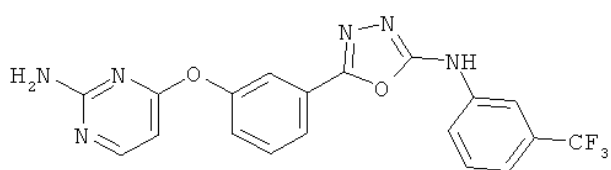
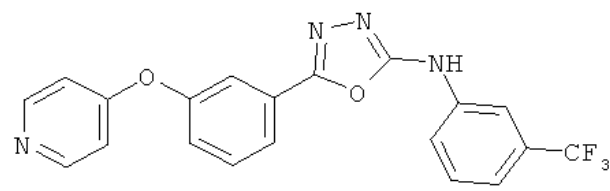
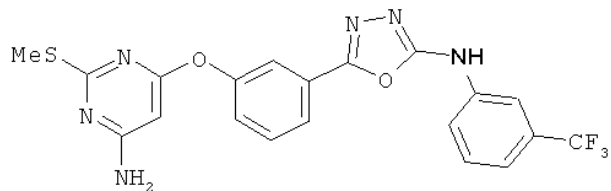
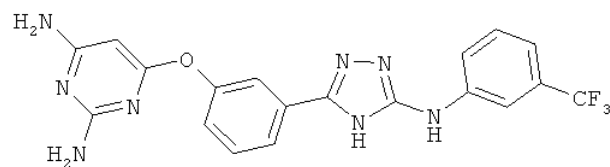
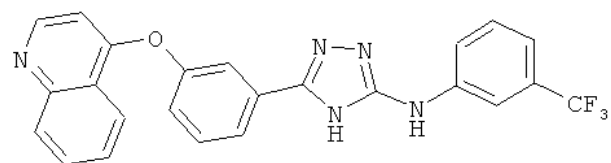
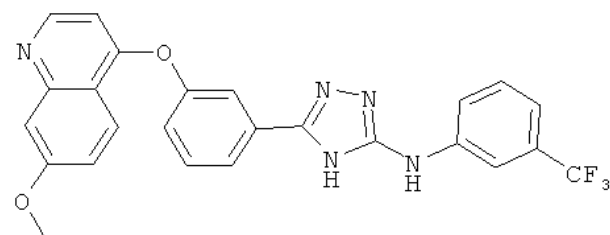
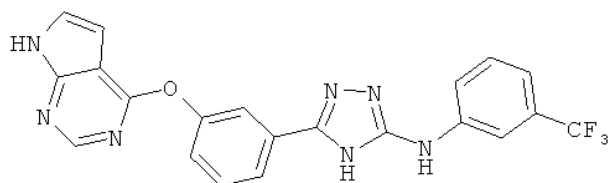
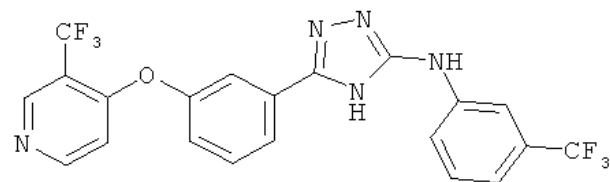
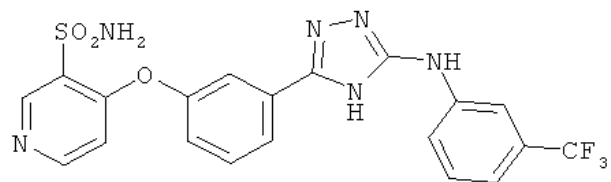
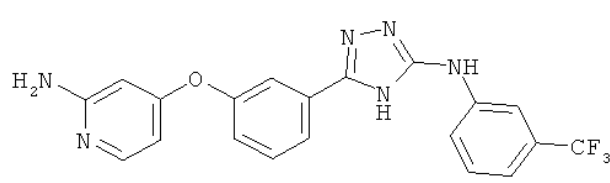
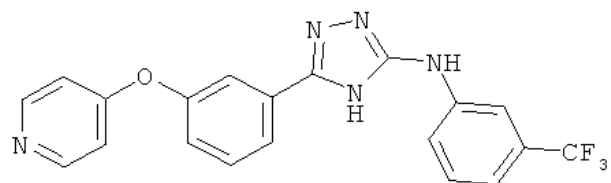
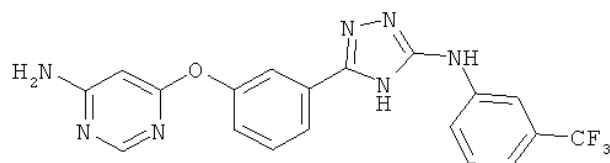
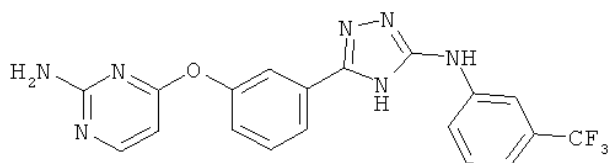
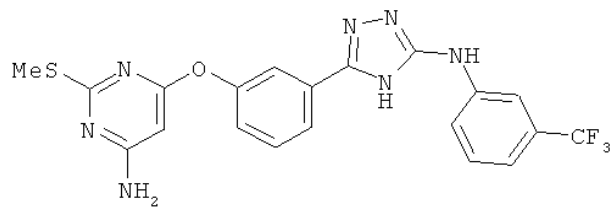
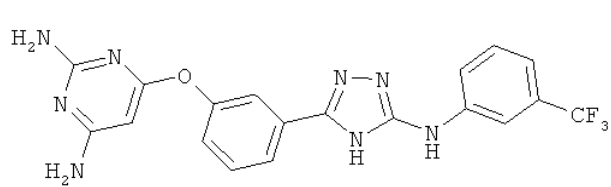




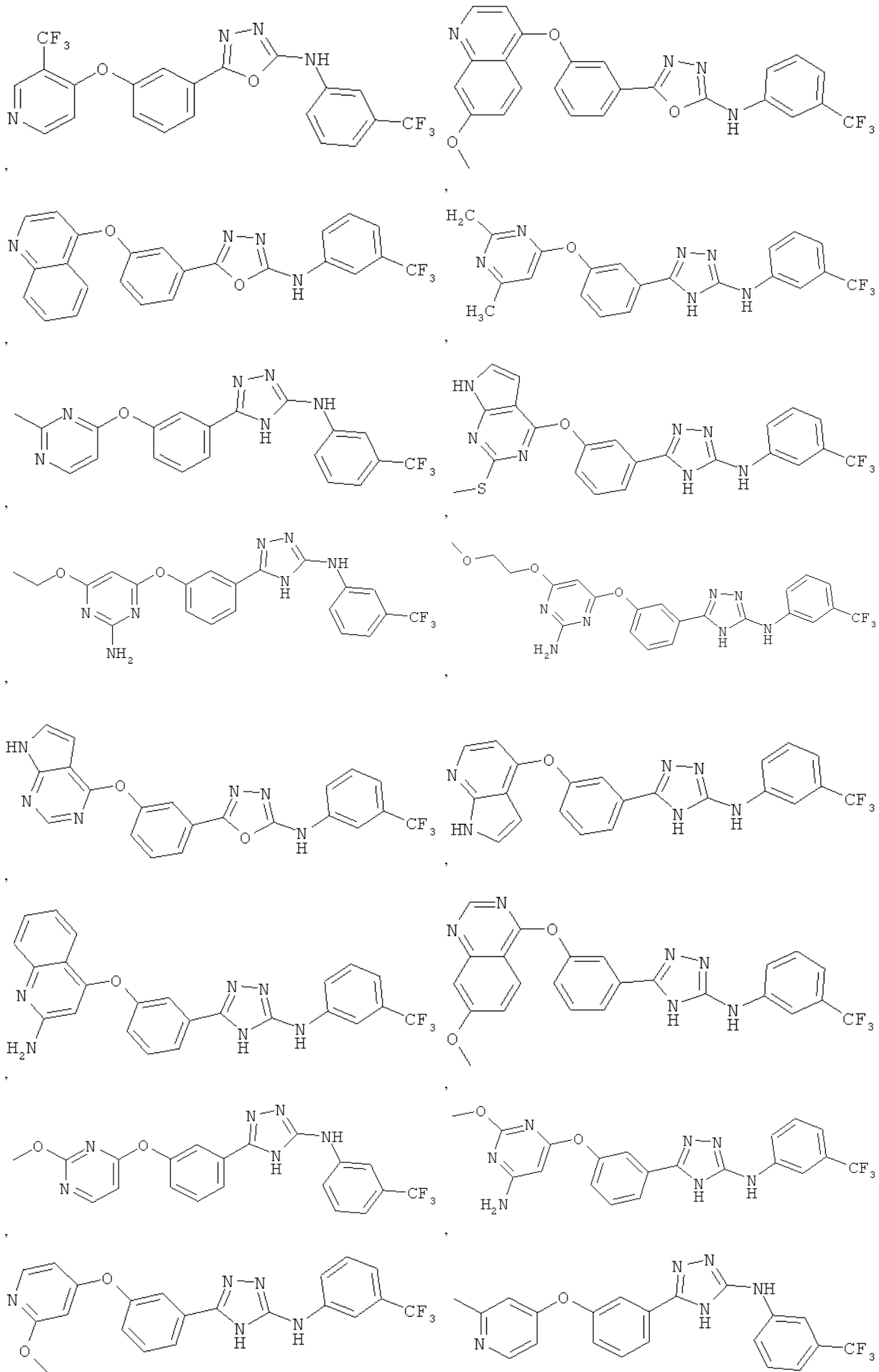


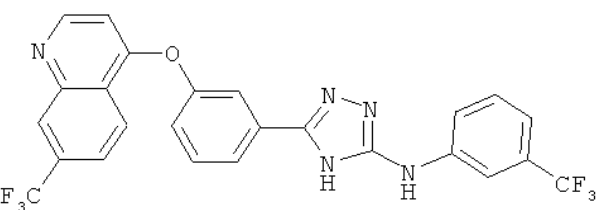
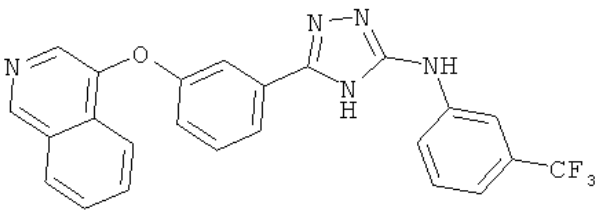
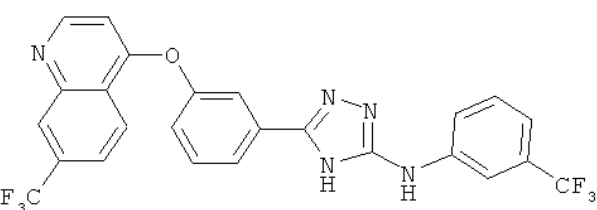
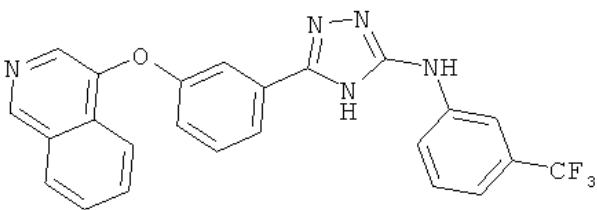
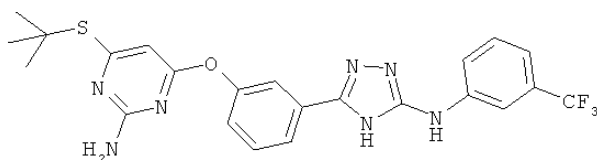
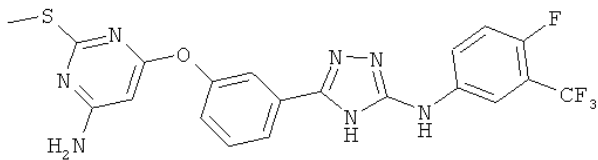
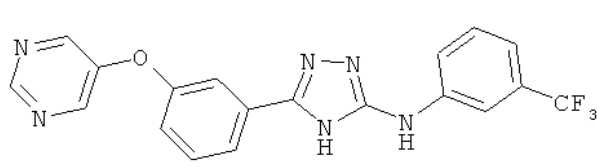
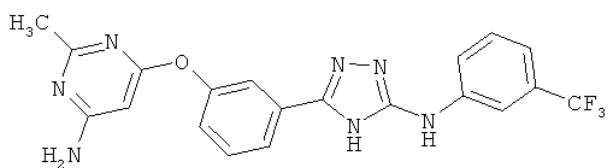
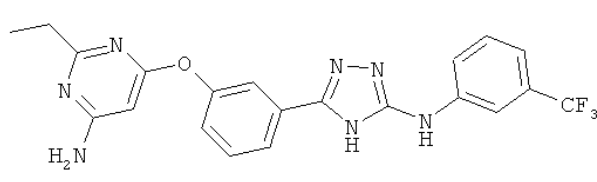
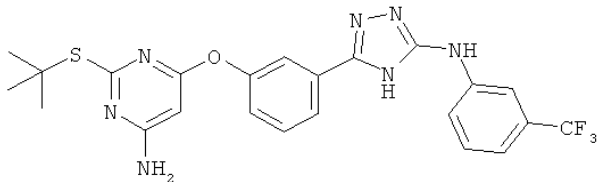
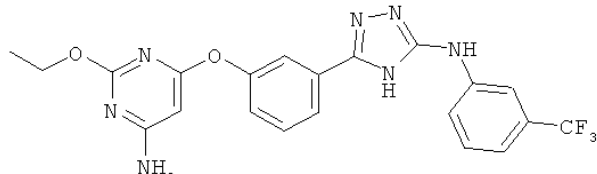
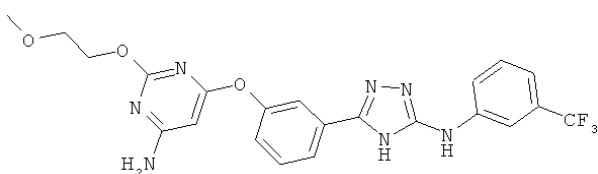
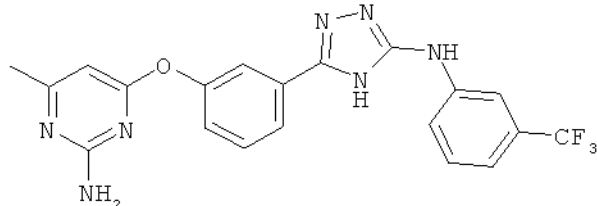
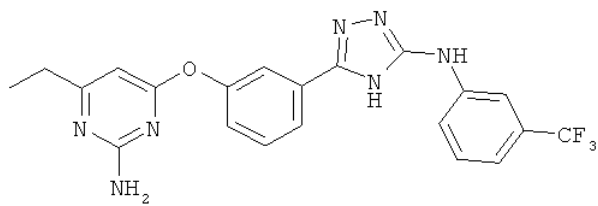
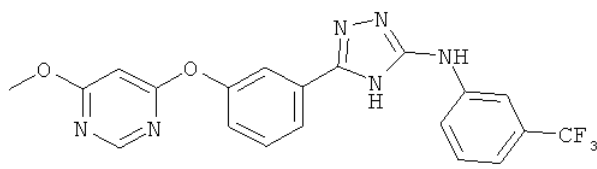
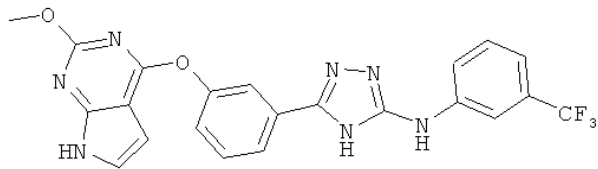
11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

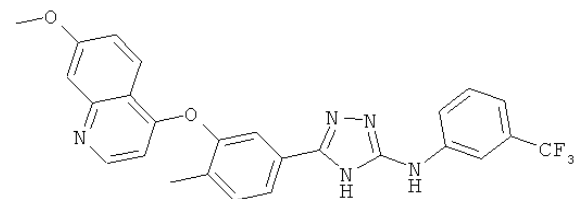
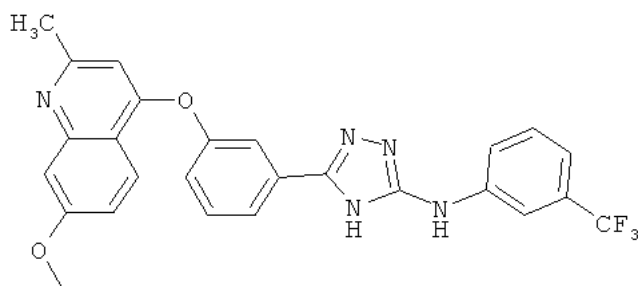
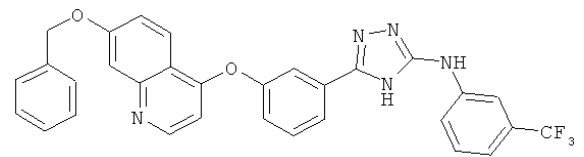
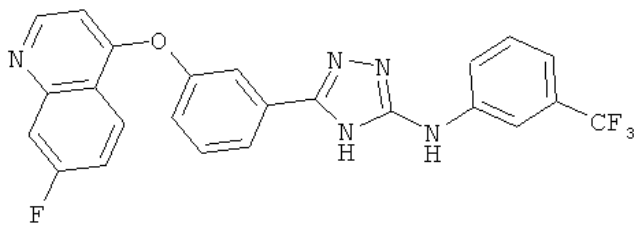
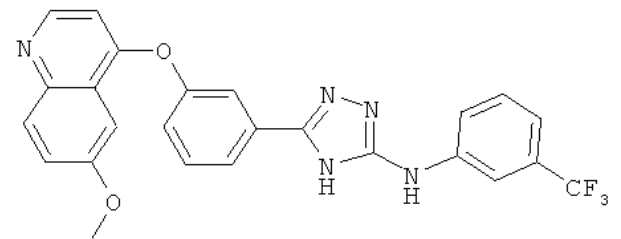
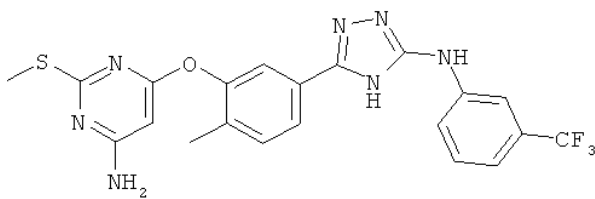
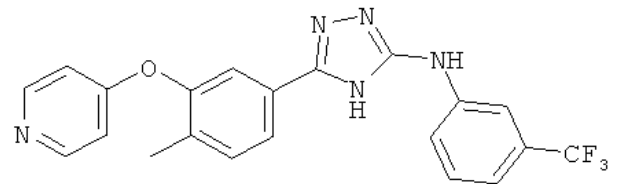
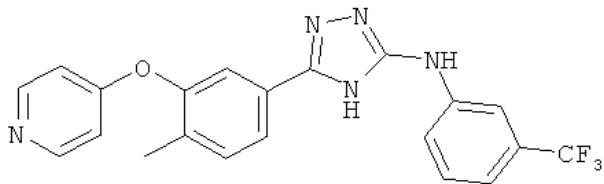
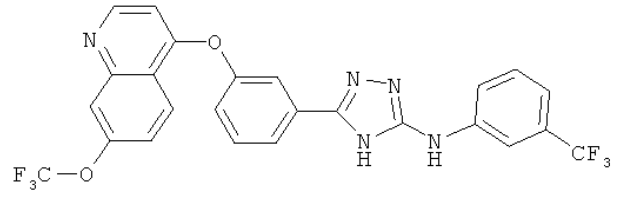
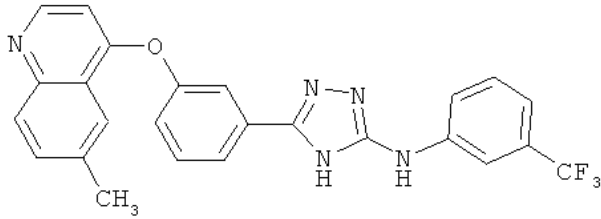
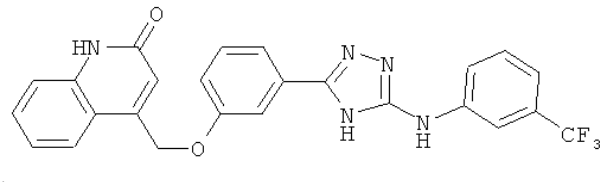
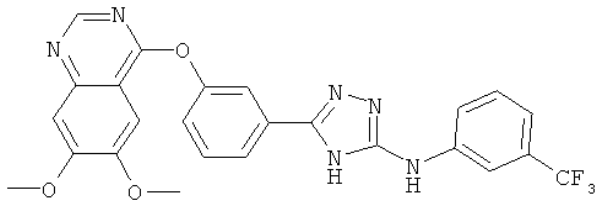
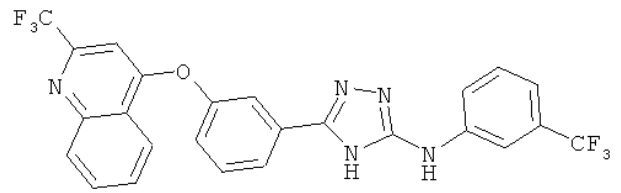
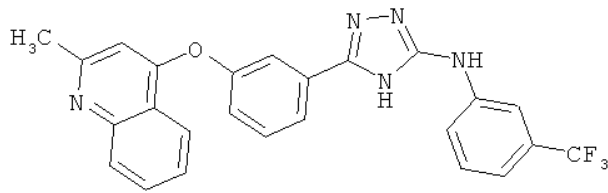
A 157412102 RU



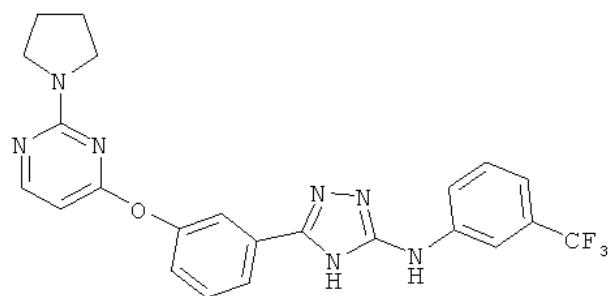
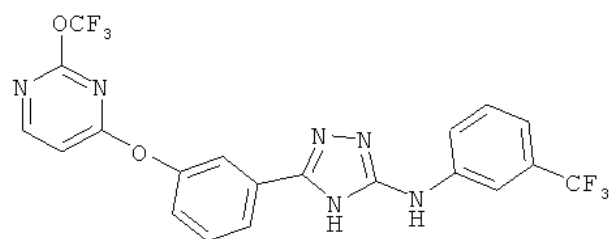
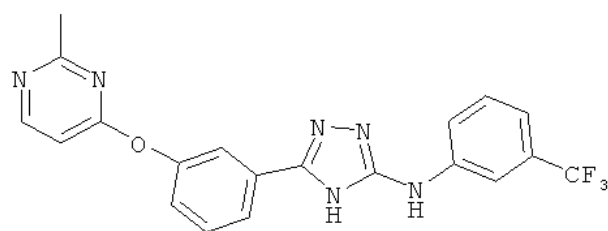
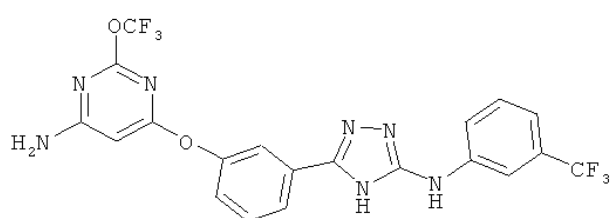
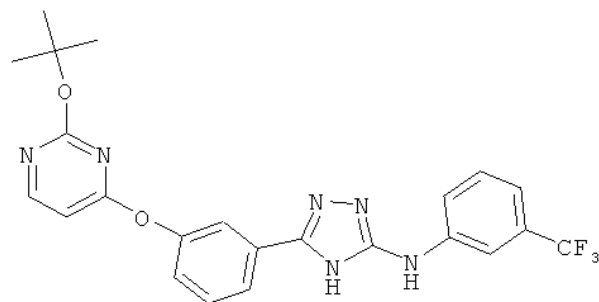
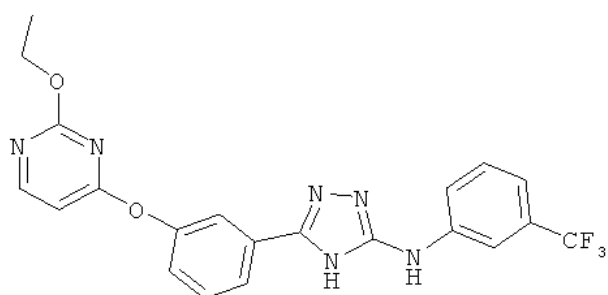
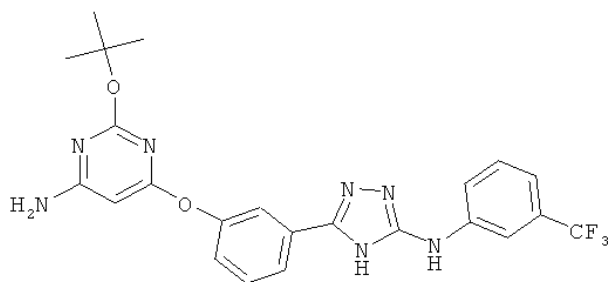
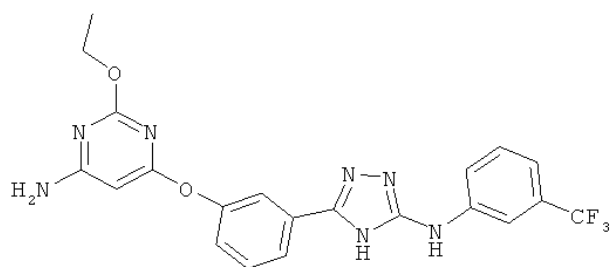
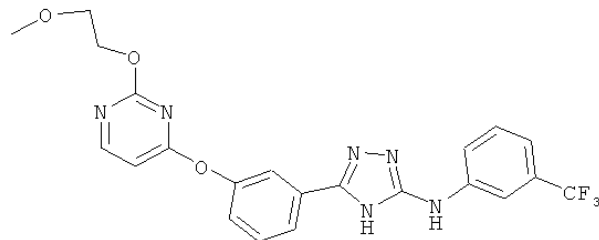
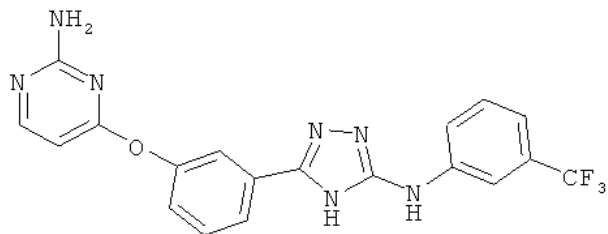
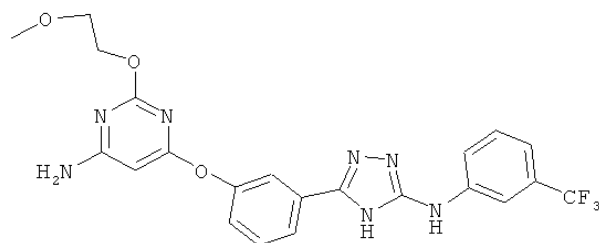
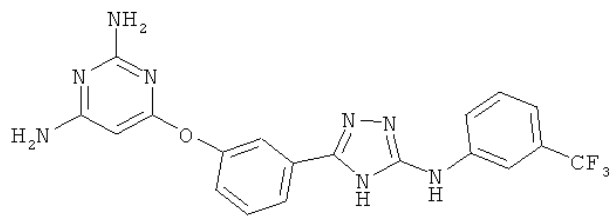
RU 2012144751 A



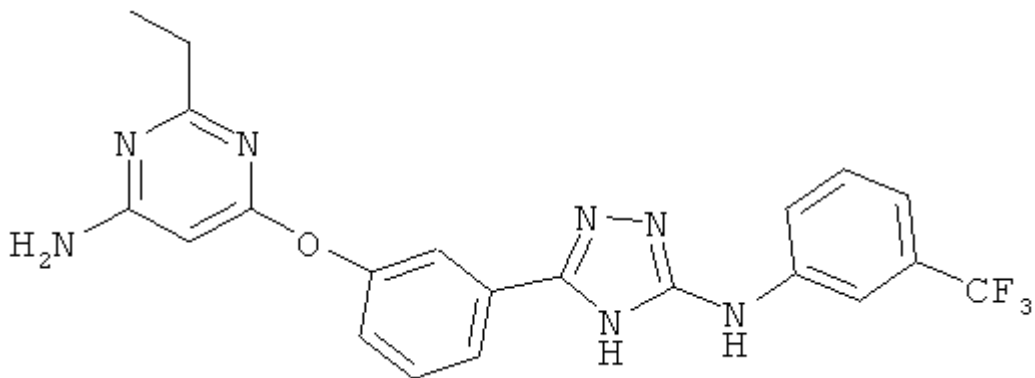




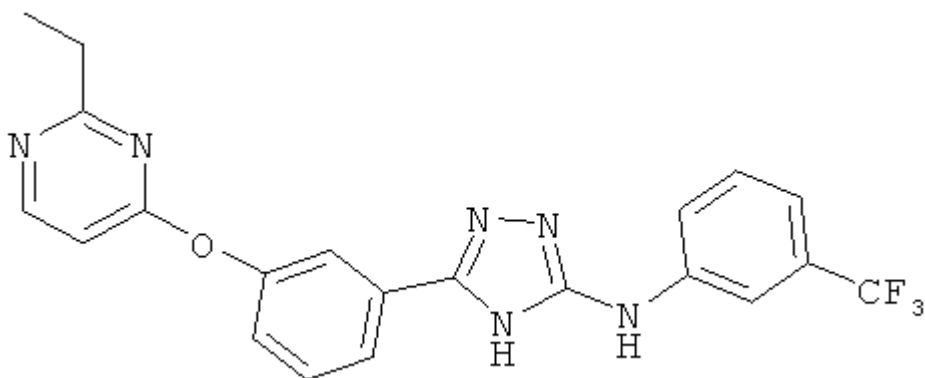
A 157412102 RU



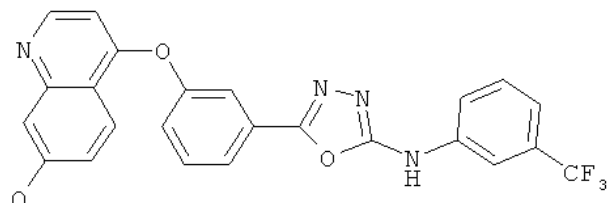
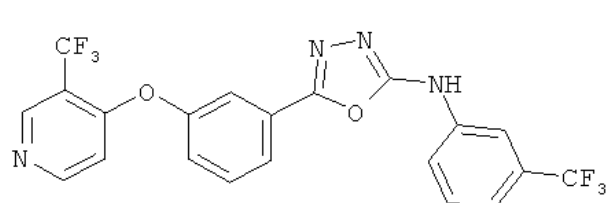
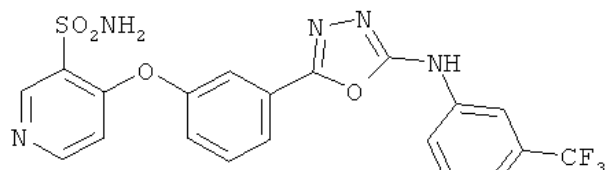
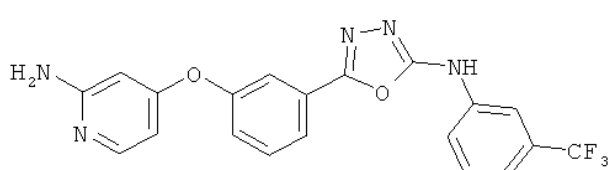
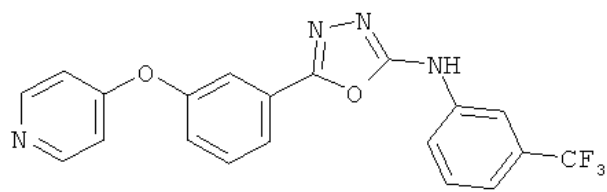
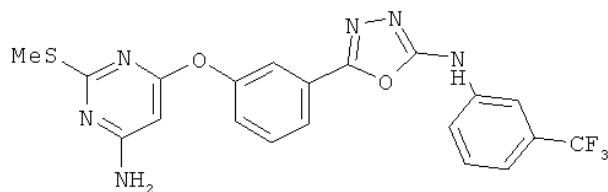
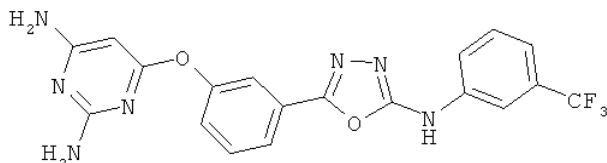
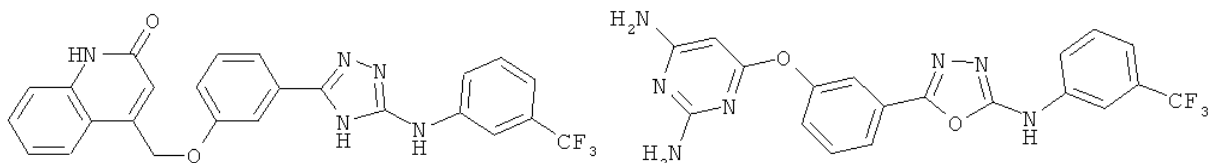
RU 2012144751 A

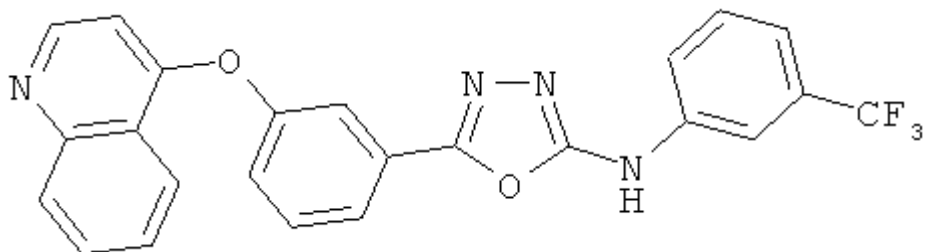


, и

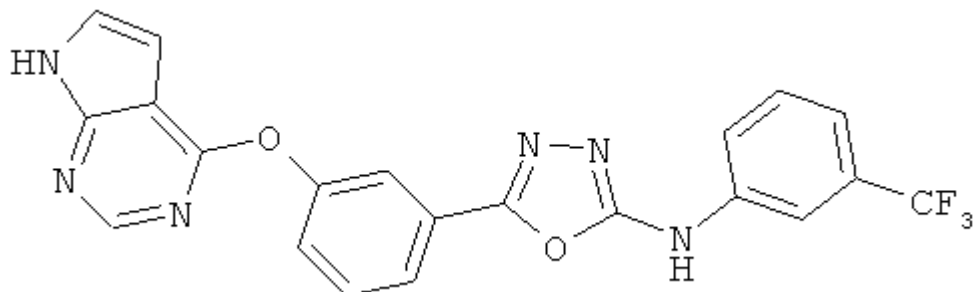


12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

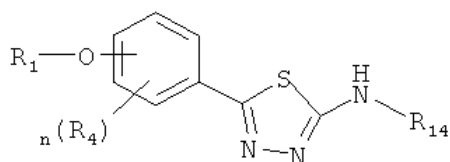




, и



13. Соединение формулы (V)



(V)

или его N-оксид, N,N'-диоксид, N,N',N''-триоксид, или фармацевтически приемлемая соль:

в которой:

R₁ представляет собой незамещенный или замещенный C₃-C₁₂ гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, или алкил, замещенный незамещенным или замещенным C₃-C₁₂гетероарилом, содержащим 1-3 гетероатома;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₆алкила, -OH, -NO₂, -CN, C₁-C₆алкокси, -NHCO₂R₆, -SO₂NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂, -NR₆R₇, -SR₆, -S(O)R₆, -S(O)₂R₆, -CO₂R₆, и -CONR₆R₇, где R₆ и R₇ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, и необязательно замещенного C₁-C₆алкила; n равен 1 или 2; и

R₁₄ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₁₂алкила, необязательно замещенного C₃-C₁₂циклоалкила, необязательно замещенного C₃-C₁₀гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, необязательно замещенного C₆-C₁₂арила, и необязательно замещенного C₃-C₁₂гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 в фармацевтически приемлемом носителе.

15. Способ лечения рака, рестеноза, гиперплазии интимы, фиброзирующих заболеваний или расстройств, связанных с ангиогенезом, у пациента-человека, включающий введение соединения по п.1 пациенту, нуждающемуся в этом.