



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 279/18 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2014118574, 10.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.10.2012Дата регистрации:
09.03.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.10.2011 US 61/545,804

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2015 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 09.03.2017 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.05.2014(86) Заявка РСТ:
EP 2012/070004 (10.10.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/053726 (18.04.2013)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛОРЕНСАНО МЕННА Пабло (AR),
АЛОНСО Даниэль Фернандо (AR),
ГОМЕС Даниэль Эдуардо (AR),
КОМИН Хулиета (AR)

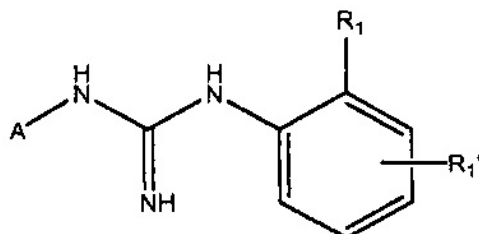
(73) Патентообладатель(и):

УНИВЕРСИДАД НАСЬОНАЛЬ ДЕ
КИЛМЕС (AR),
ЧЕМО РИСЕРЧ, С.Л. (ES)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 5093525 A, 03.03.1992. US
5847006 A1, 08.12.1998. WO 98/04131 A1,
05.02.1998. F.-Q. HE et al., Synthesis, Structure
and Biological Activities of Some Novel
N-(4-Substituted-pyrimidin-2-yl)-N-(trifluoromethyl-phenyl)guanidine
Derivatives, CHIN. J. CHEM., 2008, Vol. 26,
No. 8, pp.1481-1485. RU 2420516 C2, 10.06.2011.

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛГУАНИДИНА

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, или любой из его стереоизомерных форм,
или их смесей, гдеR₁ и R₁' независимо выбраны из группы, состоящей из H и CF₃;

при условии, что по меньшей мере один из R_1 и R_1' отличается от H;

A представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему с одним кольцом, где кольцо, образующее кольцевую систему, содержит 5-7 членов, где каждый член независимо друг от друга выбирается из C, N и CH;

A представляет собой ароматическое кольцо;

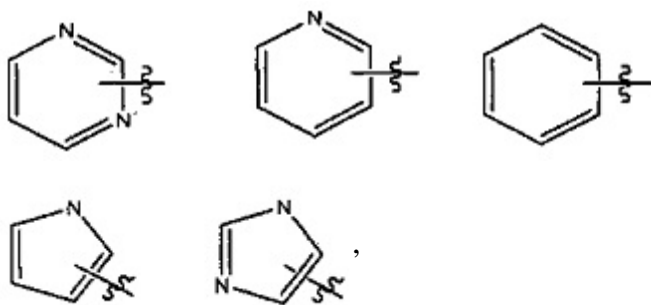
при этом A замещен одним или несколькими радикалами, выбранными из группы, состоящей из H, нитро, прямого или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, галоген- (C_1 - C_6)алкила и $-SO_2NR_3R_4$; где

каждый R_3 независимо представляет собой H или прямой или разветвленный (C_1 - C_4)алкил,

каждый R_4 независимо представляет собой H или прямой или разветвленный (C_1 - C_6)алкил,

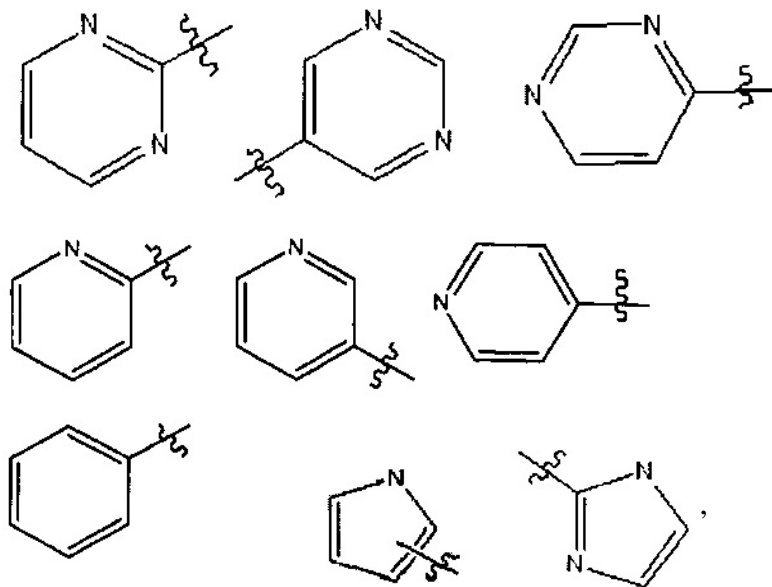
для лечения патологического состояния, опосредованного Ras1 клеточными белками.

2. Применение по п.1, где A представляет собой кольцевую систему, выбранную из



при этом A замещен одним или несколькими радикалами, как определено в п.1, и волнистая линия обозначает место присоединения кольца к сопряженному азоту.

3. Применение по п.1 или 2, где A представляет собой кольцевую систему, выбранную из



при этом A замещен одним или несколькими радикалами, как определено в п.1, и волнистая линия обозначает место присоединения кольца к сопряженному азоту.

4. Применение по п.1, где кольцо A замещено одним или несколькими радикалами, выбранными из группы, состоящей из H, нитро, прямого или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, галоген- (C_1 - C_6)алкила и $-SO_2NR_3R_4$.

5. Применение по п.1, где A представляет собой фенильный радикал, замещенный

одним или несколькими радикалами, выбранными из группы, состоящей из Н, нитро, прямого или разветвленного (C₁-C₆)алкила, галоген-(C₁-C₆)алкила и -SO₂NR₃R₄.

6. Применение по п.1, где R₁ представляет собой CF₃ и R₁' представляет собой Н.

7. Применение по п.1, где соединение формулы (I) выбирают из

N-[4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (10);

N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (24);

N-(3,5-диметилфенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (25);

N-фенил-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (27);

4-[(имино{ [2-(трифторметил)фенил]амино } метил)амино]-N,N-диметилбензолсульфонамида (36);

N-(3-нитрофенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (41);

N-(2-метилфенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (64) и

N-[4,6-бис(метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (65).

8. Применение по п.1, где соединение формулы (I) выбирают из N-[4,6-бис(метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (65), N-(3,5-диметилфенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (25), N-фенил-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (27), N-(3-нитрофенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (41), N-[4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (10) и N-(2-метилфенил)-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидина (64).

9. Применение по п.1, где патологическое состояние представляет собой пролиферативное нарушение, выбранное из группы, состоящей из предракового состояния, дисплазии, метаплазии, карцином желудочно-кишечного или колоректального тракта, печени, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия, яичников, семенников, меланомы, диспластической слизистой оболочки полости рта, инвазивных раковых заболеваний ротовой полости, мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легких, гормонозависимого рака молочной железы, гормононезависимого рака молочной железы, переходноклеточного и плоскоклеточного рака, неврологических злокачественных опухолей, включая нейробластому, глиомы, глиобластому, астроцитомы, остеосарком, сарком мягких тканей, гемангиом, эндокринологических опухолей, опухолей кроветворной системы, включая лейкемии, лимфомы и другие миелопролиферативные и лимфопролиферативные заболевания, карцином in situ, гиперпластических патологических изменений, аденом, фибром, гистиоцитозов, хронических воспалительных пролиферативных заболеваний, сосудистых пролиферативных заболеваний и индуцированных вирусами пролиферативных заболеваний, кожных заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией кератиноцитов и/или Т клеток.

10. Применение по п.1, где лечение включает введение субъекту одновременно, последовательно или раздельно соединения формулы I, как определено в п.1, и

i) одного или нескольких противораковых средств;

ii) лучевую терапию;

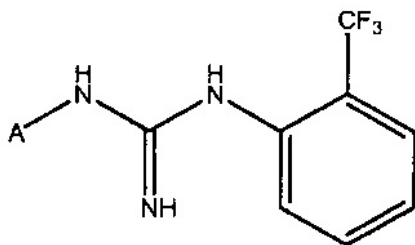
iii) стандартное хирургическое вмешательство;

iv) или их сочетания.

11. Соединение формулы (II)

RU 2 6 1 2 5 3 3 C 2

RU 2 6 1 2 5 3 3 C 2



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или любая из его стереоизомерных форм, или их смесь,

где

А представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую кольцевую систему с одним кольцом, где кольцо, образующее кольцевую систему, содержит 5-7 членов, где каждый член независимо друг от друга выбирается из С, N и СН;

А представляет собой ароматическое кольцо;

при этом А замещен одним или несколькими радикалами, выбранными из группы, состоящей из Н, нитро, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила, $-\text{CF}_3$ и $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ и $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)_2$;

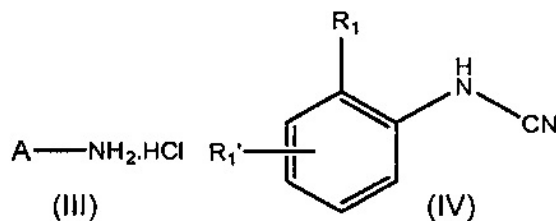
при условии, что соединение не может представлять собой N-(4-метил-6-гидроксипиримидин-2-ил)-N'-(2-трифторметилфенил)гуанидин, N-[4,6-бис(метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидин или N-[(4-метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидин.

12. Соединение по п.11, в котором А представляет собой фенильный радикал, замещенный одним или несколькими радикалами, выбранными из группы, состоящей из Н, нитро, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила, $-\text{CF}_3$ и $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, SO_2NHCH_3 , $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ и $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)_2$;

при условии, что соединение не может представлять собой N-(4-метил-6-гидроксипиримидин-2-ил)-N'-(2-трифторметилфенил)гуанидин, N-[4,6-бис(метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидин или N-[(4-метил)пиримидин-2-ил]-N'-[2-(трифторметил)фенил]гуанидин.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием в отношении Ras1 клеточного белка, включающая эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы II, как определено в п.11 или 12, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.

14. Способ получения соединения формулы II, как определено в п.11, который включает взаимодействие анилина формулы (III) с цианамидом формулы (IV)



в которых А имеет значения, определенные в п.11, R_1 означает CF_3 и R_1' означает Н.