



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 277/42 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006134019/04, 25.02.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.02.2005(30) Конвенционный приоритет:
27.02.2004 GB 0404434.3

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2008

(45) Опубликовано: 20.12.2009 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 3881015 A, 29.04.1975. US 4098898 A,
04.07.1978. US 4293549 A, 06.10.1981. WO
0046187 A2, 10.08.2000. US 4041167 A,
09.08.1977. US 4556669 A, 03.12.1985. US
4736038 A, 05.04.1988. US 3542802 A,
24.11.1970. GB 2031426 A, 23.04.1980. WO
02072585 A2, 19.09.2002. WO 0224711 A1,
28.03.2002. Mellor J.M.; Rataj H.,
TETRAHEDRON LETTERS, 1996, 37, 15, 2619-
2622.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 27.09.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2005/002014 (25.02.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/085219 (15.09.2005)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

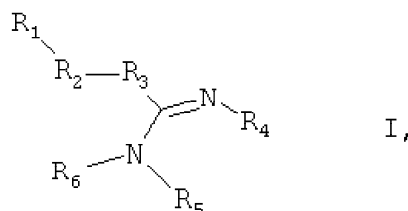
(72) Автор(ы):

ГЛИКМАН Фрейсер (CH),
ШТРАЙФФ Маркус (CH),
ТОМА Гебхард (DE),
ЦЕРВЕС Ханс-Гюнтер (DE)

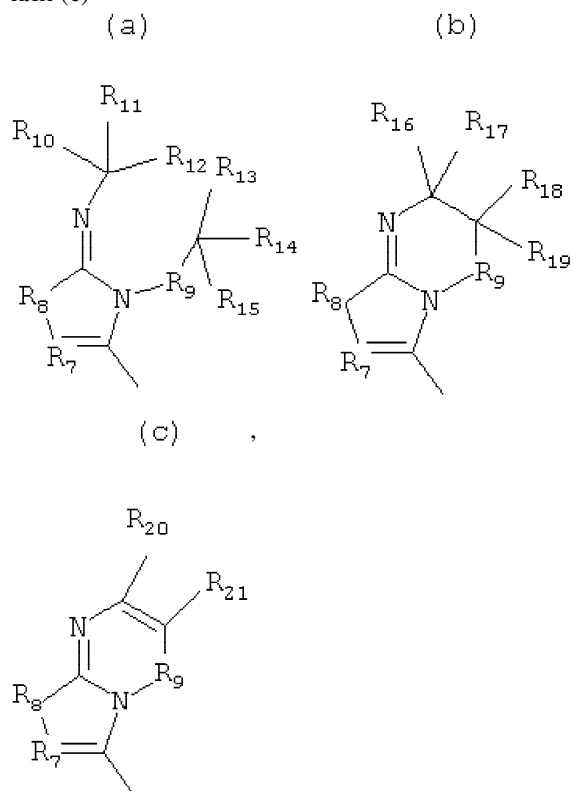
(73) Патентообладатель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОТИОМОЧЕВИНЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным
изотиомочевины формулы I, включая их
фармацевтически приемлемые соли, которые
обладают свойствами антагониста CXCR4. В
соединениях формулы I



где R_1 означает остаток формулы (a), (b) или (c)



R^2 означает $-(CR_{22}R_{23})_{1-3}-$, R_3 и R_8 каждый означает S, R_4 и R_5 каждый независимо означает необязательно замещенный группой R C_3-C_{21} циклоалкил, C_1-C_{12} алкил или насыщенный C_8-C_{12} полициклический углеводородный остаток, такой как адамантан, незамещенный фенил или незамещенный бензил, R_6 означает H или C_1-C_6 алкил, R_7 означает CH, R_9 означает прямую связь или $-(CR_{22}R_{23})_{1-2}-$, $R_{10}-R_{15}$ каждый означает H, $R_{16}-R_{23}$ каждый независимо означает H,

C_1-C_6 алкил или R_{20} и R_{21} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо и R_{25} имеет одно из значений, приведенных выше для $R_{16}-R_{23}$. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, способам их получения и их применению. 4 н. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 277/42 (2006.01)*C07D 513/04* (2006.01)*A61K 31/429* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006134019/04, 25.02.2005**(24) Effective date for property rights:
25.02.2005(30) Priority:
27.02.2004 GB 0404434.3(43) Application published: **10.04.2008**(45) Date of publication: **20.12.2009 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **27.09.2006**(86) PCT application:
EP 2005/002014 (25.02.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/085219 (15.09.2005)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

GLIKMAN Frejser (CH),**ShTRAJFF Markus (CH),****TOMA Gebkhard (DE),****TsERVES Khans-Gjunter (DE)**

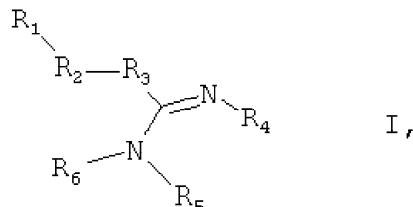
(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) DERIVATIVES OF ISOTHIIOUREA AND METHOD OF THEIR PRODUCTION, THEIR APPLICATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

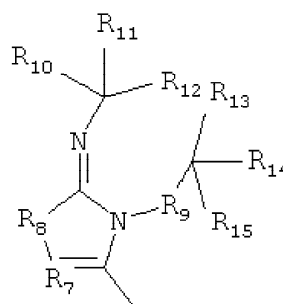
SUBSTANCE: invention is related to derivatives of isothioureia of formula I, including their pharmaceutically acceptable salts, which possess properties of antagonist CXCR4. In compounds of formula I



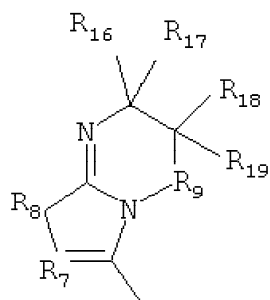
where R^1 means remainder of formula (a)

(a)

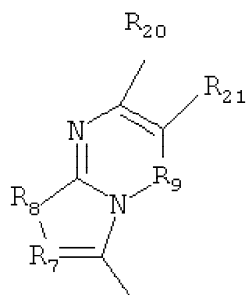
(b)



(b) or (c)



(c) , R² means -(CR R) -, R



22 23 1-3

₃ and R₈ each means S, R₄ and R₅ each independently means C₃-C₁₂ cycloalkyl, C₁-C₁₂ alkyl or saturated C₈-C₁₂ polycyclic hydrocarbon remainder, such as adamantane, non-substituted phenyl or non-substituted benzyl unnecessarily substituted with group R₂₅, R₆ means H or C₁-C₆ alkyl, R₇ means CH, R₉ means direct connection or -(CR₂₂R₂₃)₁₋₂-, R₁₀-R₁₅ each means H, R₁₆-R₂₃ each independently means H, C₁-C₆ alkyl, or R₂₀ and R₂₁ together with carbon atoms, to which they are connected, create a benzene ring, and R₂₅ has one of values given above for R₁₆-R₂₃.

EFFECT: improved method for production of derivatives of isothiurea.

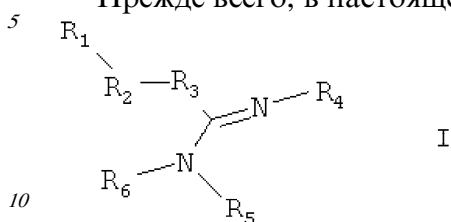
5 cl, 1 tbl, 24 ex

R U 2 3 7 6 2 9 7 C 2

R U 2 3 7 6 2 9 7 C 2

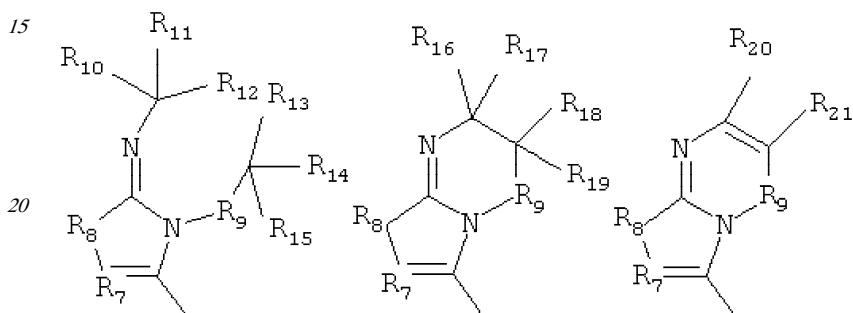
В настоящем изобретении предлагаются производные изотиомочевины, способы их получения, их применение и фармацевтические композиции, содержащие указанные производные.

Прежде всего, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы I,



где R_1 означает остаток формулы (a), (b) или (c)

(a) (b) (c)



R_2 означает $-(CR_{22}R_{23})_{1-3}-$ или $-C(O)-$,

R_3 и R_8 каждый независимо означает S, O или NR_{24} ,

R_4 и R_5 каждый независимо означает необязательно замещенный группой R_{25} C_3-C_{12} циклоалкил, C_1-C_{12} алкил, или насыщенный C_8-C_{12} полициклический остаток, или необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил, арил(C_1-C_4)алкил или гетероарил, причем вплоть до 4 атомов углерода в составе R_4 и/или R_5 необязательно замещены S, O или NR_{24} ,

R_6 означает H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил, арил(C_1-C_4)алкил или гетероарил,

R_7 означает CR_{28} или N,

R_9 означает прямую связь, $-(CR_{22}R_{23})_{1-2}-$ или NR_{24} ,

$R_{10}-R_{23}$ и R_{28} каждый независимо означает H, F, Cl, Br, C_1-C_6 алкил,

C_2-C_6 алкоксиалкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил или гетероарил, $CONR_{29}R_{30}$, $COOR_{29}$, CN, NO_2 или OR_{31} , или

два из остатков $R_{10}-R_{19}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный неароматический цикл, необязательно содержащий до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

или

R_{17} и R_{18} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,

образуют 4-7-членный неароматический цикл, необязательно содержащий до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

R_{20} и R_{21} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил или гетероарил,

R_{24} , R_{29} и R_{30} каждый независимо означает H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкоксиалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил, арил(C_1 - C_4) алкил или гетероарил,

R_{25} означает 1-4 заместителя, каждый из которых независимо имеет одно из значений, приведенных выше для R_{10} - R_{23} .

R_{26} означает 1-4 заместителя, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_2 - C_6 алкоксиалкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкенил, C_2 - C_6 алкинил, арил, гетероарил, N-оксидгетероарил, F, Cl, Br, I, OH, OR_4 , $CONH_2$, $CONHR_4$, $CONR_4R_4$, $OC(O)R_4$, $OC(O)OR_4$, $OC(O)NHR_4$, $OC(O)NR_4R_4$, OSO_2R_4 , $COOH$, $COOR_4$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, NO_2 , NH_2 , NHR_4 , NR_4R_4 , $NHC(O)R_4$, $NR_4C(O)R_4$, $NHC(O)NHR_4$, $NHC(O)NH_2$, $NR_4C(O)NHR_4$, $NR_4C(O)NR_4R_4$, $NHC(O)OR_4$, $NR_4C(O)OR_4$, $NHSO_2R_4$, $N(SO_2R_4)_2$, $NR_4SO_2R_4$, SR_4 , $S(O)R_4$, SO_2R_4 , $Si(CH_3)_3$ и $B(OC(CH_3)_2)_2$,

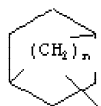
R_{27} означает два соседних заместителя, которые образуют конденсированный 4-7-членный неароматический цикл, необязательно содержащий до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

R_{31} означает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, необязательно замещенный группами R_{26} и/или R_{27} арил, арил(C_1 - C_4) алкил или гетероарил, или CR_3 .

Любой алкил, алкенил или алкинил является линейным или разветвленным. Галоген означает F, Cl, Br или I.

Арил означает фенил или нафтил.

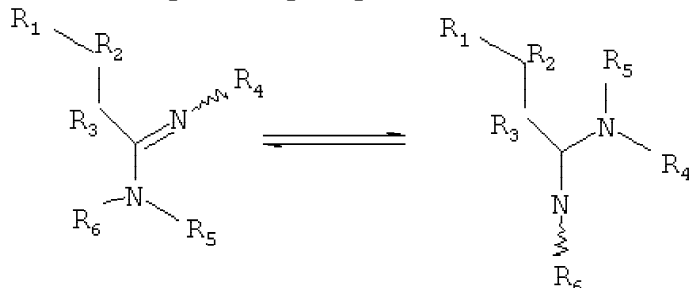
Полициклический остаток означает, например, необязательно замещенный группой R_{25} адамантил, бицикло[3,2,1]октил или



где n равно 1 или 2.

Гетероарил означает ароматическую кольцевую систему, включающую моно-, би- или трициклические системы, содержащие до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Примеры гетероарила включают, например, пиридил, индолил, бензотиазолил, тиазолил, имидазолил, бензимидазолил. Примеры 3-7-членных неароматических циклов, содержащих 1 или 2 гетероатома, включают, например, морфолинил, пиперазинил, пиперидил.

Соединения формулы I существуют в форме взаимопревращающихся таутомеров и E/Z изомеров, например



Указанные соединения существуют в свободной форме или в форме соли, например, кислотно-аддитивных солей органических или неорганических кислот, например,

таких как соляная кислота, уксусная кислота. Если в молекуле соединения формулы I содержится один или более асимметрических центров, следует понимать, что в объем настоящего изобретения включены различные оптические изомеры, а также рацематы, диастереоизомеры и их смеси.

Значения заместителей в соединениях формулы I предпочтительно имеют следующие значения, которые можно использовать каждое в отдельности или в комбинации:

1. (a) R_{10} - R_{23} и R_{28} каждый независимо означает H или C_1 - C_6 алкил,

(b) два из R_{10} - R_{19} , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный неароматический цикл, необязательно содержащий до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

(c) R_{17} и R_{18} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный неароматический цикл, необязательно содержащий до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или

2. R_9 означает прямую связь или $-CR_{22}R_{23}-$,

3. R_{24} , R_{29} и R_{30} каждый независимо означает H, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_7 циклоалкил.

4. R_7 означает CR_{28} .

5. R_2 означает $-CR_{22}R_{23}-$.

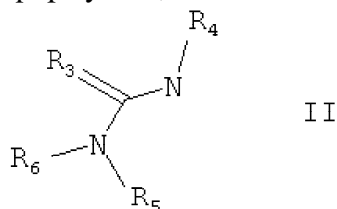
6. R_4 и R_5 каждый независимо означает необязательно замещенный группой R_{25} C_5 - C_9 циклоалкил или C_6 - C_{12} алкил или адамантил, причем необязательно вплоть до 4 атомов углерода в составе R_4 и/или R_5 замещены S, O или NR_{24} .

7. R_6 означает H или C_1 - C_6 алкил.

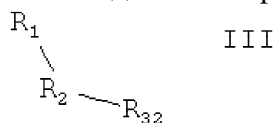
8. R_3 и R_8 каждый независимо означает S.

9. Арил(C_1 - C_4) алкил означает бензил.

Настоящее изобретение относится также к способу получения соединения формулы I, включающему взаимодействие соединения формулы II



с соединением формулы III



где R_1 - R_6 имеют значения, определенные выше, а R_{32} означает уходящую группу, и необязательно превращение соединения формулы I, полученного в свободной форме, в форму соли или наоборот.

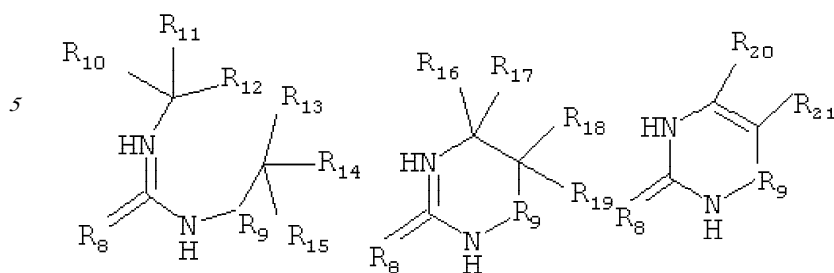
R_{32} предпочтительно означает галоген, более предпочтительно хлор.

Соединения формулы III являются коммерческими препаратами, или их получают при взаимодействии соединения формулы IV (a), (b) или (c)

(a)

(b)

(c)



где R_8 - R_{21} имеют значения, определенные выше,

с 1,3-дихлорацетоном, и превращение соединения формулы III в свободную форму или в форму соли.

Соединения формулы II и IV являются коммерческими препаратами, или их получают по известным методикам.

Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

Пример 1

1,3-Дициклогексил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевина

Смесь N,N'-дициклогексилтиомочевины (0,21 г, 1,0 ммоль),

3-хлорметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазола (0,72 г, 3,0 ммоль) и ацетонитрила (10 мл) 10 кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Полученный осадок отфильтровывали и кристаллизовали из метанола/эфира, при этом получали дигидрохлорид

1,3-дициклогексил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевины. МС (ESI): 379 $[M+H^+]$.

Пример 2

1,3-Дициклогексил-2-(3-метил-2-метилимино-2,3-дигидротиазол-4-илметил)изотиомочевина

1,3-Дициклогексил-2-(3-метил-2-метилимино-2,3-дигидротиазол-4-илметил)изотиомочевину получали из 4-хлорметил-3-метил-3Н-тиазол-2-илиденметиламина аналогично тому, как описано в примере 1, за исключением того, что вместо 3-хлорметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазола использовали указанное соединение. МС (ESI): 381 $[M+H^+]$.

(4-Хлорметил-3-метил-3Н-тиазол-2-илиден)метиламин, использованный в качестве исходного материала, получали по следующей методике.

Смесь N,N'-диметилтиомочевины (1,04 г, 10,0 ммоль), 1,3-дихлорацетона (1,27 г, 10,0 ммоль) и н-бутанола (25 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли и полученный остаток кристаллизовали из метанола/эфира, при этом получали гидрохлорид (4-хлорметил-3-метил-3Н-тиазол-2-илиден)метиламина. МС (ESI): 177 $[M+H^+]$.

Пример 3

1,3-Дициклогексил-2-(6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевина

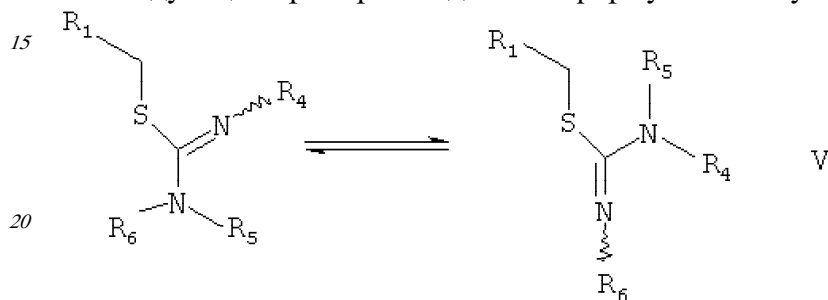
1,3-Дициклогексил-2-(6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину получали из 3-хлорметил-6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазола аналогично тому, как описано в примере 1, за исключением того, что вместо

3-хлорметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазола использовали указанное соединение.
МС (ESI): 407 [M+H⁺].

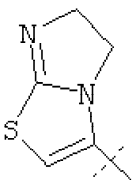
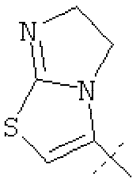
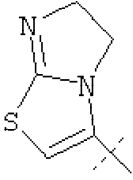
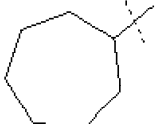
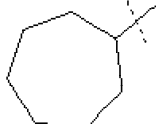
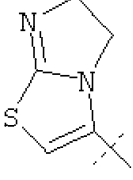
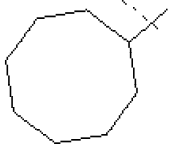
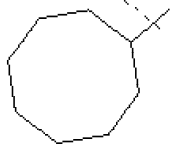
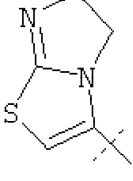
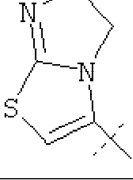
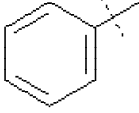
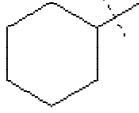
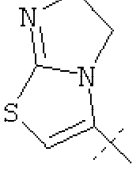
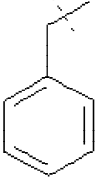
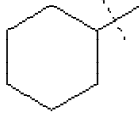
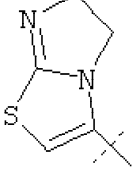
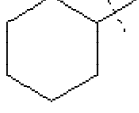
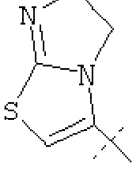
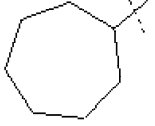
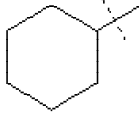
3-Хлорметил-6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол, использованный в качестве исходного материала, получали по следующей методике.

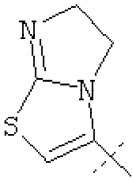
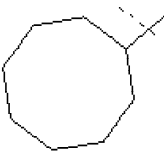
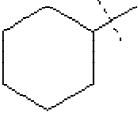
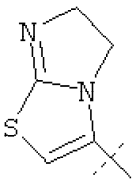
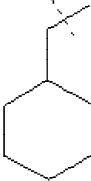
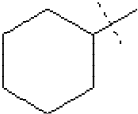
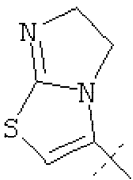
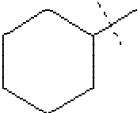
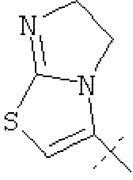
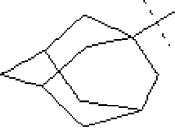
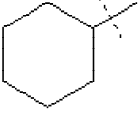
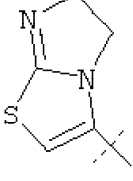
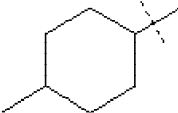
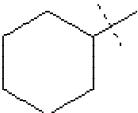
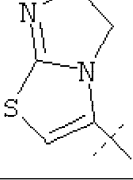
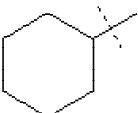
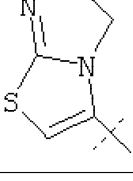
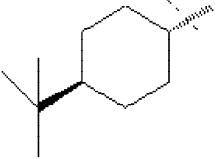
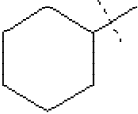
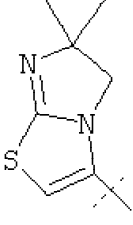
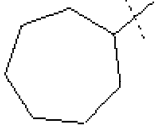
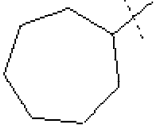
Смесь 4,4-диметилимидазолидин-2-тиона (1,0 г, 7,5 ммоль), 1,3-дихлорацетона (1,00 г, 7,5 ммоль) и ацетонитрила (15 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученный бесцветный осадок отфильтровывали, сушили, суспендировали в 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этаноле и последовательно нагревали при 140°C в течение 2 ч, осадок отфильтровывали и промывали эфиром, при этом получали гидрохлорид 3-хлорметил-6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазола. МС (ESI): 203 [M+H⁺].

Следующие примеры соединения формулы V получали по аналогичной методике:



Пример	R ₁	R ₄	R ₆	R ₅	M ⁺
4			H		427
5			H		393
6			Me		393
7		Me	H	Me	243

5	8		изопропил	H	изопропил	299
10	9			H		351
15	10			H		407
20	11			H		435
25	12		H	H		297
30	13			H		373
35	14			H		387
40	15			H		365
45	16			H		393
50						

5	17			H		407
10	18			H		393
15	19			H		431
20	20			H		431
25	21			H		393
30	22		H-гексил	H		381
35	23			H		435
40	24			H		435
45						

50 Соединения формулы I в свободной форме или в форме их фармацевтически приемлемых солей характеризуются ценными фармакологическими свойствами, например, при использовании в качестве антагонистов CXCR4, как показано при испытаниях *in vitro*, и, следовательно, их можно использовать для лечения. CXCR4

является рецептором хемокина, сопряженным с G-белком (GPCR) и экспрессируется в ряде нормальных тканей, включая моноциты. SDF-1 (CXCL12) является лигандом указанного рецептора, а также хемоаттрактантом, который индуцирует хемотаксис клеток, экспрессирующих CXCR4.

а) Связывание с мембранной фракцией, включающей CXCR4

Мембранную фракцию получали из лимфобластов Т клеток СЕМ, которые эндогенно экспрессируют рецептор CXCR4. В качестве радиоактивного лиганда использовали SDF-1 α , меченный 125-1. Мембранную фракцию, радиоактивный лиганд и соединение формулы I инкубировали и определяли количество связанного радиоактивного лиганда. Полученные данные использовали для определения величин IC₅₀, т.е. концентрации соединения, при которой наблюдается 50% ингибирование связывания [I-125]SDF-1 α . Величина IC₅₀ для соединений формулы I составляла менее 50 мкМ.

б) Функциональный анализ CXCR4, определение мобилизации Ca²⁺

Мобилизацию Ca²⁺ из внутриклеточных источников, индуцированную SDF-1, определяли с использованием клеток СЕМ, нагруженных чувствительным к Ca²⁺ флуорохромом (красителем) Fluo-4. Клетки, содержащие Fluo-4, инкубировали в присутствии соединений формулы I и затем индуцированное SDF-1 увеличение флуоресценции регистрировали на флуоресцентном ридере для считывания планшетов. Ингибирующее действие соединений оценивали по величине IC₅₀, которая означает концентрацию соединения, при которой наблюдается снижение ответной реакции на SDF-1 на 50%. Величина IC₅₀ для соединений формулы I составляла менее 50 мкМ.

в) Функциональный анализ CXCR4, хемотаксис

Миграцию клеток (хемотаксис), индуцированную SDF-1, осуществляли в ячейке с отделениями из культуральной ткани Transwell, разделенными пористой поликарбонатной мембраной. Клетки-мишени (например, клетки Jurkat Т, клетки СЕМ или лимфоциты) добавляли в верхнее отделение, а хемокин SDF-1 - в нижнее отделение ячейки. В оба отделения добавляли соединения формулы I при одинаковой концентрации. Соединения формулы I ингибировали индуцированный SDF-1 хемотаксис, при этом величина IC₅₀ составляла менее 50 мкМ.

Следовательно, соединения формулы I можно использовать для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, опосредованных взаимодействием хемокиновых рецепторов, например, рецептора CXCR4, с их лигандами, например, для лечения осложнений при трансплантации, таких как острое или хроническое отторжение органа, ткани или клеточных алло- или ксенотрансплантатов или замедленная функция трансплантатов, аутоиммунные заболевания, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, зоб Хасимото, рассеянный склероз, тяжелая миастения, диабет I и II типа и связанные с ним нарушения, васкулит, злокачественная анемия, синдром Шегрена, увеит, псориаз, гнездная алопеция и т.п., аллергические заболевания, например, аллергическая астма, атопический дерматит, аллергический ринит/конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, воспалительные заболевания, необязательно связанные с aberrantными реакциями, например, воспаление кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, наследственная бронхиальная астма, воспалительное повреждение легких, воспалительное повреждение печени, повреждение почечных клубочков, атеросклероз, остеоартрит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматиты, себорейный дерматит, кожные проявления иммунного происхождения, воспалительные глазные

заболевания, кератоконъюнктивит, миокардит или гепатит, ишемия, повреждения при реперфузии, например, инфаркт миокарда, инсульт, кишечная ишемия, почечная недостаточность или геморрагический шок, травматический шок и т.п., инфекционные заболевания, например, токсический шок (например, индуцированный суперантигенами), септический шок, респираторный дистресс-синдром у взрослых или вирусные инфекции, например, связывание ВИЧ с клетками или проникновение его в клетки, экспрессирующие CXCR4, или развитие СПИД. Термин «трансплантация» означает алло- или ксенотрансплантант, например, клеток, тканей или органов, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, роговичных тканей, нейрональных тканей, сердца, легкого, тканей сердце-легкое, почек, печени, кишечника, поджелудочной железы, трахеи или пищевода. Хроническое отторжение называется также заболеванием при протезировании сосудов.

Передача сигнала с участием рецептора CXCR4 связана с развитием, инвазией или метастазированием опухолей, например, солидных опухолей. Стромальные или эпителиальные клетки, связанные с образованием первичных опухолей, в большинстве случаев экспрессируют SDF-1. Взаимодействия CXCR4/SDF-1 включены в процессы закрепления, роста, ангиогенеза или локализованной инвазии опухоли в первичном участке, например, процессы развития кровеносных сосудов, или ускорения попадания опухолевых клеток в кровоток или лиматическую систему, причем указанные процессы индуцируются экспрессирующими SDF-1 клетками, связанными с кровеносными сосудами, например, на ранних стадиях метастазирования.

Кроме того, экспрессия SDF-1 клетками костного мозга ускоряет накопление, адгезию или пролиферацию опухолевых клеток, экспрессирующих CXCR4 в костной ткани. Экспрессия SDF-1 в других участках или тканях аналогичным образом индуцирует метастазирование или развитие опухолей в указанных участках.

Множественная миелома является примером рака, при котором накопление клеток в костном мозге играет основную роль в процессах закрепления, образования окружающих опухоль тканей и пролиферации, которые необходимы для развития и прогрессии опухоли.

В связи с этим соединения по настоящему изобретению можно использовать для профилактики или лечения пролиферативных заболеваний, прежде всего злокачественных пролиферативных или опухолевых заболеваний, например, опухолей мозга и центральной нервной системы (например, опухоли мозговой оболочки, мозга, спинного мозга, черепно-мозгового нерва и других отделов центральной нервной системы, например, глиобластома или медуллярная бластома), рак головы и/или шеи, рак молочной железы, опухоли системы кровообращения (например, сердца, средостения или плевры или других внутригрудных органов, опухоли сосудов и связанных с опухолью сосудистых тканей), опухоли экскреторной системы (например, почки, почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря и других органов мочевой системы), опухоли желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, тонкой кишки, ободочной кишки, толстой кишки, соединения сигмовидной ободочной кишки с прямой кишкой, прямой кишки, заднего прохода и анального канала), опухоли ткани печени и желчных протоков, желчного пузыря, а также опухоли других отделов желчных протоков, поджелудочной железы, других органов и органов пищеварения, головы и шеи, ротовой полости (губы, языка, десны, дна ротовой полости, неба и других отделов ротовой полости, околоушной слюнной железы и других отделов слюнных желез, миндалин, ротоглотки, носоглотки, грушевидного

кармана, подглоточника и других отделов губы, ротовой полости и глотки), опухоли репродуктивной системы (например, вульвы, влагалища, шейки матки, тела матки, матки, яичников и других отделов, связанных с органами женской половой системы, плаценты, мужского полового члена, предстательной железы, яичек и других отделов, связанных с органами мужской половой системы), опухоли дыхательных путей (например, носовой полости и среднего уха, придаточных пазух носа, гортани, трахеи, бронхов и легкого, например, мелкоклеточный рак легких или немелкоклеточный рак легких), опухоли опорно-двигательного аппарата (например, костного и суставного хряща конечностей, хрящевой кости и других отделов), опухоли кожи (например, злокачественная меланома кожи, немеланомный рак кожи, базально-клеточная карцинома кожи, плоско-клеточная карцинома кожи, мезотелиома, саркома Капоши), а также опухоли, поражающие другие ткани, включая периферические нервы и автономную нервную систему, соединительные и мягкие ткани, брюшинное и брюшинное пространство, глаз и смежные органы, щитовидную железу, надпочечник и другие эндокринные железы, аналогичные участки, вторичные и неспецифические злокачественные новообразования в лимфатических узлах, вторичные злокачественные новообразования в дыхательной и пищеварительной системах, а также вторичные злокачественные новообразования в других участках организма, рак крови и лимфатической системы (например, болезнь Ходжкина, лимфома не-Ходжкина, лимфома Беркитта, лимфомы, связанные со СПИДом, злокачественные иммунопролиферативные заболевания, множественные миеломы и новообразования плазматических клеток, лимфоидный лейкоз, острый или хронический миелоидный лейкоз, острый или хронический лимфоцитарный лейкоз, моноцитарный лейкоз, другие лейкозы специфических клеток, лейкоз неспецифических клеток, другие и неспецифические злокачественные лимфоидные новообразования, новообразования кроветворных клеток и связанных с ними тканей, например, диффузная крупно-клеточная лимфома, лимфома Т-клеток или лимфома Т-клеток кожи). Миелоидный рак включает, например, острый или хронический миелоидный лейкоз.

Использованные в данном контексте термины «опухоль», «опухолевое заболевание», «карцинома» или «рак» означают также метастазирование в исходный орган или ткань и/или в любой другой отдел организма, независимо от мест(а) расположения опухоли и/или метастаза. Соединения формулы I прежде всего предназначены для лечения инвазивности опухолей или симптомов, связанных с ростом таких опухолей, для предотвращения распространения метастазов или для предотвращения или подавления роста микрометастазов у субъекта, нуждающегося в таком лечении, прежде всего для лечения или предотвращения распространения метастазов в костную ткань, например, в костный мозг. В одном варианте соединения формулы I предназначено для предотвращения или лечения метастаз, инвазивности опухолей или роста опухолей, опосредованных экспрессией рецепторов CXCR4 и/или SDF-1.

В другом варианте соединения формулы I предназначены для подавления или лечения нерегулируемого ангиогенеза, например ангиогенеза, опосредованного CXCR4 и/или SDF-1, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

При использовании соединений указанного назначения требуемая доза зависит от способа введения, конкретного излечиваемого заболевания и требуемого эффекта. В большинстве случаев удовлетворительные результаты получают в результате систематического введения суточной дозы от приблизительно 0,01 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза для крупных млекопитающих, например человека, составляет

диапазон от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг, причем соединения вводят стандартным способом, например, в разделенных дозах до 4 раз в сут или в форме замедленного высвобождения. Пригодная доза для перорального введения составляет от 0,1 до 500 мг, например, приблизительно от 0,5 до 4 мг активного ингредиента.

Соединения формулы I вводят любым пригодным способом, прежде всего энтеральным, например, перорально, например, в виде таблеток или капсул, или парентеральным способом, например, в виде растворов или суспензий для инъекций, местным способом, например, в виде лосьонов, гелей, мазей или кремов, или назальным способом, или в виде суппозиторий. Фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в комбинации по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, получают по стандартным методикам при смешивании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Соединения формулы I вводят в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, например, как указано выше. Такие соли получают по стандартным методикам, и они характеризуются активностью того же порядка, что и соединения в свободной форме.

В настоящем изобретении предлагается также:

1.1 способ профилактики или лечения нарушений или заболеваний, опосредованных взаимодействием хемокиновых рецепторов, например, рецепторов CXCR4, с их лигандами, например, с лигандами, описанными выше, в организме пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

1.2 способ профилактики или лечения острого или хронического отторжения трансплантатов или воспалительных или аутоиммунных заболеваний, например, указанных выше, у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

1.3 способ профилактики или лечения пролиферативного заболевания, например, указанного выше, у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

1.4 способ лечения прогрессии, инвазивности или симптомов, связанных с ростом таких опухолей, предотвращения распространения метастазов, или предотвращения или подавления роста микрометастазов, или предотвращения ангиогенеза, связанного с развитием опухоли, например, указанного выше, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,

1.5 способ профилактики или лечения инфекционных заболеваний, например, вирусной инфекции, прежде всего профилактики или лечения связывания или инвазии вируса в клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор, например, связывания или инвазии вируса ВИЧ, такого как ВИЧ-1 или ВИЧ-2, в клетки, экспрессирующие рецептор CXCR4, или развития СПИД.

2. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в качестве фармацевтического препарата, например, для применения в любом из способов, как

указано выше в пп.1.1-1.4.

3. Фармацевтическая композиция, например, для применения в любом из способов, как указано выше в пп.1.1-1.4, включающая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

4. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для получения фармацевтической композиции, предназначенной для использования в любом из способов, таком как способ 1.4, указанный выше.

Соединения формулы I вводят в виде одного активного ингредиента или в комбинации, например, с адъювантом, с другими лекарственными средствами, например, иммунодепрессантами или иммуномодуляторами, или другими противовоспалительными агентами, например, для лечения или профилактики острого или хронического отторжения алло- или ксенотрансплантатов или воспалительных или аутоиммунных заболеваний, с химиотерапевтическими агентами или антибактериальным агентом, например, противовирусным агентом, таким как антиретровирусный агент или антибиотик. Например, соединения формулы I используют в комбинации с ингибитором кальцинейрина, например, с циклоспорином A или FK 506, ингибитором mTOR, например, рапамицином, 40-O-(2-гидроксиэтил)рапамицином, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841 или TAPA-93, аскомицином, проявляющим свойства имуннодепрессанта, например, ABT-281, ASM981 и т.п., кортикостероидами, циклофосфамидом, азатиоприном, метотрексатом, лефлуномидом, мизорибинном, микофенольной кислотой, микофенолят мофетилом, 15-дезоксиспергуалином или их гомологом, аналогом или производным, обладающим свойствами иммунодепрессанта, агонистом сфингозин-1-фосфатного рецептора, например, FTY720, моноклональными антителами против лейкоцитарных рецепторов, например, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB или их лигандов, например, CD154, или их антагонистов, с другими иммуномодуляторами, например, рекомбинатными связывающимися молекулами, включающими по крайней мере фрагмент внеклеточного домена CTLA4 или его мутанта, например, по крайней мере внеклеточный фрагмент CTLA4 или его мутанта, связанный с последовательностью белка non-CTLA4, например, CTLA4Ig (бывшее название ATCC 68629) или его мутанта, например, LEA29Y, с ингибиторами адгезии, например, антагонистами LFA-1, ICAM-1 или -3, VCAM-4 или VLA-4; или антихемокиновыми антителами, или антителами антихемокинового рецептора, или антагонистами низкомолекулярного хемокинового рецептора, например, антителами anti-MCP-1.

Термин «противовирусный агент», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, противо-ретровирусный агент, антитела против вируса, например, антитела против ВИЧ, ингибитор обратной транскриптазы, например, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, прежде всего нуклеозидные аналоги, такие как Retrovir® (3'-азидо-3'-дезоксипиримидин, зидовудин) и 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT) фирмы GlaxoSmithKline, HIVID® (2',3'-дидезоксицитидин, зальцитабин) фирмы Hoffmann-LaRoche, Videx® или VidexEC® (2',3'-дидезоксиинозин, диданозин) фирмы Bristol-Myers-Squibb, Eпивир® (ламивудин) фирмы GlaxoSmithKline, Zerit® (ставудин) фирмы Bristol Myers-Squibb, Viread® (тенофовир DF) фирмы Gilead, ziagen® (абакавир) фирмы GlaxoSmithKline, Emtriva® (эмтрицитабин, FTC) фирмы Gilead Sciences или

не-нуклеозидные аналоги, такие как rescriptor® (делавирдин) фирмы Pfizer, Sustiva® (эфавиренз) фирмы Bristol Meyer Squibb, viramune® (невирапин) фирмы Boehringer-Ingelheim,

11-циклопропил-5,11-дигидро-4-метил-(6H)-дипиридо[3,2-b;2',3'-e]-[1,4]дiazепин-6-он, тринатриевая соль фосфоноформиата, аммоний-21-вольфрамато-9-антимонат, 1-β-D-рибофураноксил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, ингибитор вирусной или ретровирусной протеазы, например, ингибитор вирусной аспартатпротеазы, например, ингибитор протеазы ВИЧ, такой как aganerase® (ампренавир)

фирмы GlaxoSmithKline, reyataz® (атазанавир) фирмы Bristol-Myers Squibb, lexiva® (фозампренавир) фирмы GSK, Crixivan® (индинавир) фирмы Merck & Co., viracept® (нелфинавир) фирмы Agouron, norvir® (ритонавир) фирмы Abbott, fortovase® и Invirase® (саквинавир) фирмы Hoffmann-LaRoche, а также другие соединения, такие как лазинавир

(5(S)-(трет-бутоксикарбониламино)-4(S)-гидрокси-6-фенил-2(R)-(2,3,4-триметоксифенилметил)гексаноил-(L)-валил-N-(2-метоксиэтил)амид), адриамицин, K VX-478 фирмы GlaxoWellcome, VX-478 фирмы Vertex; 141W94 фирмы Kissei Pharmaceuticals, AG-1343 фирмы Agouron, KNI-272 фирмы Nippon Mining, U-96988 фирмы Upjohn, BILA-2011BS (палинавир) фирмы Boehringer-Ingelheim, соединения, предотвращающие инвазию вируса, такие как, например, полиманноацетат, ингибиторы слияния, такие как, например fuzeon® (энфувиртид, T-20) фирмы Hoffmann-LaRoche или любые их комбинации, такие как Epzicom® (абакавир или ламивудин) фирмы GlaxoKlineSmith, Trizivir® (абакавир, ламивудин и зидовудин) фирмы GlaxoKlineSmith, Truvada® (эмтриситабин и тенофир DF) фирмы Gilead Sciences, Combivir® (ламивудин и зидовудин) фирмы GlaxoKlineSmith, kaletra® (лопинавир и ритонавир) фирмы Abbott. Термин «противовирусный агент» включает также агент, который используют для лечения условно-патогенных инфекций, вызванных иммунодепрессантным действием вирусной инфекции, например, инфекции ВИЧ.

Термин «ВИЧ», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Соединения формулы I используют также для повышения эффективности лечения в комбинации с другими антипролиферативными агентами. Такие антипролиферативные агенты включают, без ограничения перечисленным, ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, активные агенты в отношении микротрубочек, алкилирующие агенты, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, ингибиторы MMP, ингибиторы mTOR, противоопухолевые антиметаболиты, соединения платины, соединения, снижающие активность протеинкиназы и другие антиангиогенные соединения, агонисты гонадорелина, антиандрогены, бенгамиды, бифосфонаты, антипролиферативные антитела темозоломид (TEMODAL®).

Термин «ингибиторы ароматазы», использованный в данном контексте, означает соединения, которые ингибируют образование эстрогена, т.е. превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, без ограничения перечисленным, стероиды, прежде всего экзэместан и форместан, и прежде всего не-стероидные соединения, прежде всего летрозол. Экзэместан вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под

торговым названием AROMASIN™. Форместан вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием LENTARON™. Фадрозол вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием AFEMA™. Анастрозол вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ARIMIDEX™. Летрозол вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием FEMARA™ или FEMAR™. Аминоглутетимид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ORIMETEN™.

Комбинация по настоящему изобретению, включающая противоопухолевый агент, который является ингибитором ароматазы, используют прежде всего для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей молочной железы.

Термин «антиэстрогены», использованный в данном контексте, означает соединения, которые проявляют активность антагонистов эстрогена на уровне рецепторов эстрогена. Термин включает, без ограничения перечисленным, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифена гидрохлорид. Тамоксифен вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием NOLVADEX™. Ралоксифена гидрохлорид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием EVISTA™.

Фулвестрант получают по методике, описанной в патенте США №4659516, и вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием FASLODEX™.

Термин «ингибитор топоизомеразы I», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, топотекан, иринотекан, 9-нитрокамптотecin и макромолекулярный конъюгат каптотецина PNU-166148 (соединение A1 в заявке WO 99/17804). Иринотекан вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием CAMPTOSAR™.

Топотекан вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием HUSAMTIN™.

Термин «ингибитор топоизомеразы II», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, антрациклины: доксорубин (включая липосомальную композицию, например, CAELYX™), эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны: митоксантрон и лозоксантрон, подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ETOPORPHOS™. Тенипозид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием VM 26-BRISTOL™. Доксорубин вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ADRIBLASTIN™. Эпирубин вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием FARMORUBICIN™. Идарубин вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ZAVEDOS™. Митоксантрон вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием NOVANTRON™.

Термин «активный агент в отношении микротрубочек» означает агенты, стабилизирующие и дестабилизирующие микротрубочки, и включает, без ограничения перечисленным, таксаны: паклитаксел и доцетаксел, алкалоиды из барвинка розового, например, винбластин, прежде всего винбластин сульфат, винкристин, прежде всего винкристина сульфат, и винорельбин, дискодермолит, и эпотилоны, такие как эпотилон В и D. Доцетаксел вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием TAXOTERE™. Винбластин сульфат вводят,

например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием VINBLASTIN R.P.TM. Винкристина сульфат вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием FARMISTINTM. Дискотермолид получают по методике, описанной, например, в патенте США №5010099.

Термин «алкилирующие агенты», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан.

Циклофосфамид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием CYCLOSTINTM. Ифосфамид вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием HOLOXANTM.

Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» означает соединение, которое ингибирует гистондеацетилазу и которое обладает антипролиферативной активностью.

Термин «ингибиторы фарнезилтрансферазы» означает соединение, которое ингибирует фарнезилтрансферазу и которое обладает антипролиферативной активностью.

Термин «ингибитор COX-2» означает соединение, которое ингибирует фермент циклооксигеназу типа 2 (COX-2) и которое обладает антипролиферативной активностью, такое как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®) и лумиракоксиб (COX189).

Термин «ингибиторы MMP» означает соединение, которое ингибирует матричную металлопротеиназу (MMP) и которое обладает антипролиферативной активностью.

Термин «ингибиторы mTOR» означает соединение, которое ингибирует мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и которое обладает антипролиферативной активностью, такое как сиролimus (Rapamune®), эверолимус (CerticanTM), CCI-779 и ABT578.

Термин «противоопухолевые антиметаболиты» включает, без ограничения перечисленным, 5-фторурацил, тегафур, капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабина фосфат, фторуридин, гемцитабин, 6-меркаптопурин, гидроксимочевина, метотрексат, эдотрексат и соли указанных выше соединений, а также ZD 1694 (RALTITREXEDTM), LY231514 (ALIMTATM), LY264618 (LOMOTREXOLTM) и OGT719.

Термин «соединения платины», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием CARBOPLATTM. Оксалиплатин вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ELOXATINTM.

Термин «соединения, снижающие активность протеинкиназы, и другие антиангиогенные соединения», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, соединения, снижающие активность, например, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эпидермального фактора роста (EGF), c-Src, протеинкиназы C, тромбоцитарного фактора роста (PDGF), тирозинкиназы Bcr-Abl, c-kit, Flt-3 и рецепторного инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), циклин-зависимых киназ (CDK), а также антиангиогенные соединения, характеризующиеся другим механизмом действия в отличие от снижения активности протеинкиназы.

Соединения, снижающие активность VEGF, прежде всего включают соединения, ингибирующие рецептор VEGF, прежде всего активность рецепторной тирозинкиназы VEGF, а также соединения, связывающиеся с VEGF, и прежде всего

включают соединения, белки и моноклональные антитела, описанные в общем виде и более подробно в заявках WO 98/35958 (в которой описаны соединения формулы I), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 и европейском патенте EP 0769947; соединения, описанные в статьях
 5 M.Prewett и др., Cancer Research, т.59, сс.5209-5218 (1999), F. Yuan и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, т.93, сс.14765-14770 (1996), Z.Zhu и др., Cancer Res., т.58, сс.3209-3214 (1998), и J.Mordenti и др., Toxicologic Pathology, т.27, №1, сс.14-21 (1999); в заявках WO 00/37502 и WO 94/10202; ангиостатинTM, описанный в статье M.S.O'Reilly и др., Cell, т.79, сс.315-
 10 328 (1994); и эндостатинTM, описанный в статье M.S.O'Reilly и др., Cell, т.88, сс.277-285 (1997); соединения, ингибирующие активность EGF, включают прежде всего соединения, ингибирующие рецептор EGF, прежде всего активность рецепторной тирозинкиназы EGF, и соединения, связывающиеся с EGF, и прежде всего соединения, описанные в общем виде и более подробно в заявке WO 97/02266 (в которой описаны
 15 соединения формулы IV), в европейском патенте EP 0564409, в заявке WO 99/03854, в европейских патентах EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, в заявках WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 и прежде всего в заявке WO 96/33980; соединения, снижающие активность c-Src включают, без ограничения
 20 перечисленным, соединения, ингибирующие активность протеинтирозинкиназы c-Src, как описано ниже, и ингибиторы взаимодействия SH2, описанные в заявках WO 97/07131 и WO 97/08193;

соединения, ингибирующие активность протеинтирозинкиназы c-Src, включают, без
 25 ограничения перечисленным, соединения класса пирролопиримидинов, прежде всего пирроло[2,3-d]пиримидины, пурины, пиазопиримидины, прежде всего пиазо[3,4-d]пиримидины, пиазопиримидины, прежде всего пиазо[3,4-d]пиримидины и пиридопиримидины, прежде всего пиридо[2,3-d]пиримидины. Данный термин предпочтительно означает соединения, описанные в заявках WO 96/10028, WO
 30 97/28161, WO 97/32879 и WO 97/49706,

соединения, снижающие активность протеинкиназы C, прежде всего включают производные стауропосрина, описанные в европейском патенте EP 0296110 (получение фармацевтических композиций описано в заявке WO 00/48571), которые являются ингибиторами протеинкиназы C,

35 другие соединения, снижающие активность протеинкиназы и которые используют в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают иматиниб (Gleevec®/Glivec®), мидостаурин, IressaTM (ZD1839), PKI166, ваталаниб, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 и KRN-633,

40 антиангиогенные соединения, характеризующиеся другим механизмом действия в отличие от снижения активности протеинкиназы, включают, без ограничения перечисленным, например, талидомид (THALOMID), целекоксиб (Celebrex), SU5416 и ZD6126.

45 Термин «агонист гонадорелина», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, абареликс, гoserелин и гoserелина ацетат. Гoserелин описан в патенте США №4100274, и его вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ZOLADExTM.

Абареликс получают по методике, описанной, например, в патенте США №5843901.

50 Термин «антиандрогены», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, бикалутамид (CASODEXTM), который получают по методике, описанной, например, в патенте США №4636505.

Термин «бенгамиды» означает бенгамиды и их производные, характеризующиеся

антипролиферативными свойствами.

Термин «бифосфонаты», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, этридоновую кислоту, клодроновую кислоту, тилудроновую кислоту, памидроновую кислоту, алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту, ризендроновую кислоту и золендроновую кислоту. «Этридоновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием DIDRONEL™. «Клодроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием BONEFOS™. «Тилудроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием SKELID™. «Памидроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием AREDIA™. «Алендроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием FOSAMAX™. «Ибандроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием BONDRANAT™. «Ризендроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ACTONEL™. «Золендроновую кислоту» вводят, например, в виде коммерческого продукта, например, под торговым названием ZOMETA™.

Термин «антипролиферативные антитела», использованный в данном контексте, включает, без ограничения перечисленным, трастузумаб (Herceptin™), трастузумаб-DM1, эрлотиниб (Tarceva™), бевасизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PR064553 (анти-CD40) и антитела 2C4.

При лечении острого миелоидного лейкоза (AML) соединения формулы I используют в комбинации со стандартной терапией лейкоза, прежде всего в комбинации с терапией, используемой при лечении AML. Прежде всего соединения формулы I вводят в комбинации, например, с ингибиторами фARNЕзилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, пригодными для лечения AML, такими как даунорубин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатина и мидостаурин.

Структура активных агентов, характеризующихся кодовым номером, общим или торговым названием, описана в текущем издании справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, в Patents International (например, IMS World Publications).

Описанные выше соединения, которые используют в комбинации с соединением формулы I, получают и вводят по стандартным методикам, описанным в работах, цитированных выше.

Соединения формулы I вводят в комбинации с другими иммунодепрессантами/иммуномодуляторами, противовоспалительными, антипролиферативными, антибактериальными, противовирусными или химиотерапевтическими агентами, причем дозы совместно вводимых иммунодепрессантами/иммуномодуляторов, противовоспалительных, антипролиферативных, антибактериальных, противовирусных или химиотерапевтических агентов зависят от типа совместно вводимого лекарственного средства (например, стероид или ингибитор кальцинеурина), от конкретного лекарственного средства, от излечиваемого заболевания и т.п. В настоящем изобретении предлагаются также следующие объекты:

5. Способ, описанный выше, включающий совместное введение, например, одновременно или последовательно, терапевтически эффективного нетоксичного

количества соединения формулы I и по крайней мере второго лекарственного средства, например иммунодепрессанта/иммуномодулятора, противовоспалительного, антипролиферативного, противоопухолевого, антибактериального, противовирусного или химиотерапевтического лекарственного средства, например, как описано выше.

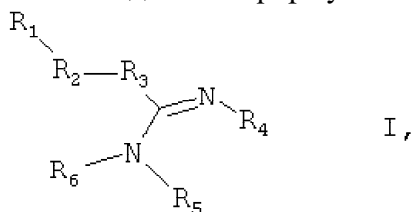
6. Фармацевтическая композиция, например, набор, включающий а) первый агент, являющийся антагонистом CXCR4, например, соединение формулы I, описанное в данном контексте, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и б) по крайней мере один сопутствующий агент, например, иммунодепрессант, иммуномодулятор, противовоспалительный, антипролиферативный, антибактериальный или химиотерапевтический агент. Набор может включать инструкции по его введению.

Термин «совместное введение» или «одновременное введение» или т.п., использованный в данном контексте, означает введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, причем данный термин включает курсы лечения, при которых не требуется вводить агенты одним и тем же способом или одновременно.

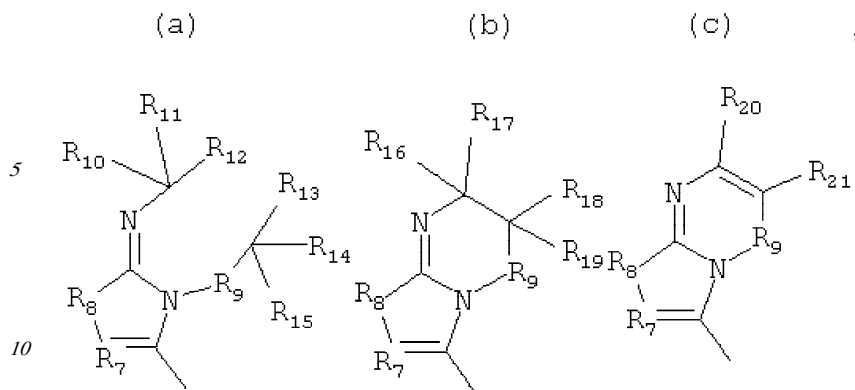
Термин «фармацевтическая комбинация», использованный в данном контексте, означает продукт, полученный в результате смешивания или перемешивания более одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает введение пациенту активных ингредиентов, например, соединения формулы I и сопутствующего агента, например противовирусного агента, одновременно в виде общей дозы или лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает введение пациенту активных ингредиентов, например, соединения формулы I и сопутствующего агента, например, противовирусного агента, в виде разделенных доз одновременно, совместно или последовательно в неограниченный промежуток времени, причем такое введение обеспечивает доставку терапевтически эффективных количеств двух соединений в организм пациента. Последний термин относится также к комбинированной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где R_1 означает остаток формулы (a), (b) или (c)



R_2 означает $-(CR_{22}R_{23})_{1-3}-$,

R_3 и R_8 каждый означает S,

R_4 и R_5 каждый независимо означает необязательно замещенный группой R_{25} C_3-C_1 циклоалкил, C_1-C_{12} алкил или насыщенный C_8-C_{12} полициклический углеводородный остаток, такой как адамантан, незамещенный фенил или незамещенный бензил,

R_6 означает H или C_1-C_6 алкил,

R_7 означает CH,

R_9 означает прямую связь или $-(CR_{22}R_{23})_{1-2}-$,

$R_{10}-R_{15}$ каждый означает H,

$R_{16}-R_{23}$ каждый независимо означает H, C_1-C_6 алкил, или

R_{20} и R_{21} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют бензольное кольцо, и

R_{25} имеет одно из значений, приведенных выше для $R_{16}-R_{23}$,

или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

2. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, включающей

1,3-дициклогексил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1-циклогексил-3-циклопентил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-

b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1-циклогептил-3-циклогексил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-

b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1,3-дициклогептил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1-циклогексил-3-циклооктил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-

b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1,3-дициклогексил-2-(6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-

b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину,

1,3-дициклооктил-2-(5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину и

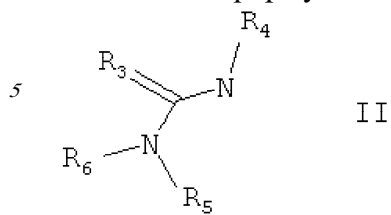
1,3-дициклогептил-2-(6,6-диметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-

b]тиазол-3-илметил)изотиомочевину.

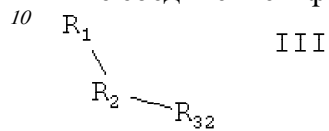
3. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами антагониста CXCR4, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фармацевтически приемлемыми разбавителем или носителем.

4. Применение соединения по п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения заболеваний, опосредованных взаимодействиями между хемокиновыми рецепторами, такими как CXCR4.

5. Способ получения соединения формулы I, включающий взаимодействие соединения формулы II



с соединением формулы III



15 где R_1 - R_6 имеют значения, определенные выше в п.1, а R_{32} означает уходящую группу,

и необязательно превращение соединения формулы I, полученного в свободной форме, в форму соли или наоборот.