



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2004135554/04, 02.05.2003

(30) Приоритет: 09.05.2002 US 60/379,658

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006 Бюл. № 02

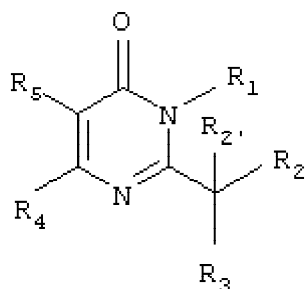
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 09.12.2004

(86) Заявка РСТ:
US 03/13627 (02.05.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/094839 (20.11.2003)Адрес для переписки:
125040, Москва, пр-т Ленинградский 23,
Патентно-лицензионная фирма
"Транстехнология", Г.П.Курапову(71) Заявитель(и):
ЦИТОКИНЕТИКС, ИНК. (US),
СМИТКЛАЙН БИХЕМ КОРПОРЕЙШН (US)(72) Автор(ы):
ЖУ Хэн-Джай (US),
МОРГАНС Дэвид Джей Си Младший (US),
НАЙТ Стивен Дэвид (US),
НЬЮЛЭНДЕР Кеннет А. (US),
ДХЭНЭК Дашьянт (US),
ЭДАМС Николас Д. (US),
БЕРДЖИНС Густав (US)(74) Патентный поверенный:
Курапов Геннадий Петрович

(54) ПИРИМИДИНОНЫ, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру:



где R₁ - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил;

R₂ и R_{2'} - взаимно независимые водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил; или R₂ и R_{2'} вместе образуют возможно замещенное 3÷7 - членное кольцо;

R₄ и R₅ - взаимно независимые водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенная алкоксигруппа, галоген, гидроксил, нитрогруппа, цианогруппа, диалкиламиногруппа, алкилсульфонил, алкилсульфонамидогруппа, алкилсульфанил, карбоксиалкил, карбоксамидогруппа, аминокарбонил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероаралкил или возможно

замещенный гетероарил; или R_4 и R_5 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют возможно замещенное 5-, 6- или 7-членное алифатическое карбоциклическое кольцо;

R_3 - возможно замещенный имидазолил, возможно замещенный имидазолинил, $-NHR_6$; $-N(R_6)(COR_7)$; $-N(R_6)(SO_2R_{7a})$; или $-N(R_6)(CH_2R_{7b})$

R_7 - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный гетероаралкил, R_8O- или $R_{14}-NH-$;

R_{7a} - возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный гетероаралкил или $R_{14}-NH-$;

R_{7b} - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил;

R_6 - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил;

R_8 - возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил, а

R_{14} - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил, включая отдельные стереоизомеры и смеси стереоизомеров;

фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I;

фармацевтически приемлемый сольват соединения формулы I;

или фармацевтически приемлемый сольват фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 - водород, возможно замещенный C_1-C_8 -алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный арил- C_1-C_4 -алкил или возможно замещенный гетероарил- C_1-C_4 алкил.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R_1 - водород, возможно замещенный C_1-C_4 -алкил, возможно замещенный фенил- C_1-C_4 -алкил, возможно замещенный нафталенилметил, возможно замещенный фенил или нафтил.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R_1 - возможно замещенный фенил- C_1-C_4 -алкил, возможно замещенный гетероарил- C_1-C_4 -алкил или нафталенилметил.

5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что R_1 - нафтил, фенил, бромфенил, хлорфенил, метоксифенил, этоксифенил, толил, диметилфенил, хлорфторфенил, метилхлорфенил, этилфенил, фенетил, бензил, хлорбензил, метилбензил, метоксибензил, цианобензил, гидроксibenзил, дихлорбензил, диметоксибензил или нафталенилметил.

6. Соединение по п.1., отличающееся тем, что R_1 и $R_{2'}$ - взаимно независимые водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенная алкоксигруппа, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероаралкил; или R_1 и $R_{2'}$ вместе образуют возможно замещенное 3-7-членное кольцо.

7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что R_2 - возможно замещенный C_1-C_4 -алкил, а $R_{2'}$ - водород или возможно замещенный C_1-C_4 -алкил.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что $R_{2'}$ - водород, а R_2 - возможно замещенный C_1-C_4 -алкил.

9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что R_2 - метил, этил, пропил, бутил, метилтиоэтил, метилтиометил, аминобутил, (CBZ) аминобутил, циклогексилметил, бензилоксиметил-, метилсульфанилэтил, метилсульфанилметил или гидроксиметил, а $R_{2'}$ - водород.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что $R_{2'}$ - водород, а R_2 - этил или пропил.

11. Соединение по п.10, отличающееся тем, что R_2 - i-пропил.

12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что только один из радикалов R_2 , R_2' является водородом.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оба радикала R_2 , R_2' являются водородом.

14. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_4 - водород; ацил; алкоксигруппа; цианогруппа; карбоксигруппа, карбоксамидогруппа; аминокарбонил; низший алкил; низший алкил с одним или более следующими заместителями: галоген, низшая алкоксигруппа или гидроксил; фенил; или фенил с одним или более следующими заместителями: галоген, низшая алкоксигруппа или гидроксил.

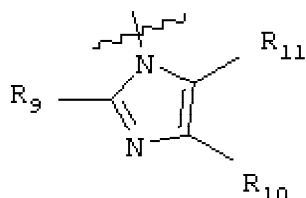
15. Соединение по п.14, отличающееся тем, что R_4 - водород, цианогруппа или метил с одним или более следующими заместителями: галоген, низшая алкоксигруппа или гидроксил.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_5 - водород; ацил, карбоксигруппа; карбоксамидогруппа, цианогруппа; низший алкил; галоген; бензил; пиперонил; нафтил; фурил; тиенил; индолил; морфолинил; фенил; бензодиоксилил; или фенил с одним или более следующими заместителями: возможно замещенная аминогруппа, диалкиламиногруппа, ациламиногруппа, цианогруппа, галоген, возможно замещенный низший алкил, возможно замещенная низшая алкоксигруппа, возможно замещенный низший алкил-сульфанил, гидроксил или тиогруппа.

17. Соединение по п.16, отличающееся тем, что R_5 - метил; этил; бром; карбоксигруппа; цианогруппа; фенил; галогенфенил; низший алкилфенил; трифторметилфенил; низший алкоксифенил; ди(низшая алкоксигруппа)фенил; полигалогенфенил; низший галогеналкилфенил; фурил; тиенил; низший алкилсульфанилфенил; тиофенил; аминифенил; аминокарбонилфенил; цианофенил; ди(низший алкил)аминифенил; ди(низший алкил)фенил; ацетиламинифенил; аминозамещенный низший алкилфенил; гидроксизамещенный низший алкилфенил; пиперонил; нафтил; карбамоил; низший алкилкарбамоил; бензилкарбамоил; фенилкарбамоил; метоксиметилкарбамоил; метоксиэтилкарбамоил; гидроксиметилкарбамоил; гидроксиэтилкарбамоил; индолил; оксалил; морфолинил; цианогруппа; карбоксигруппа; или морфолинокарбонил.

18. Соединение по п.17, отличающееся тем, что R_5 - водород, метил или цианогруппа.

19. Соединение по п.1, в котором, когда R_3 - возможно замещенный имидазолил и имеет формулу



где R_9 - водород, возможно замещенный C_1 - C_8 -алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный арил- C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный гетероарил- C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенная арил- C_1 - C_4 -алкоксигруппа, возможно замещенная гетероарил- C_1 - C_4 -алкоксигруппа или возможно замещенный гетероарил; а

R_{10} и R_{11} - взаимно независимые водород, возможно замещенный C_1 - C_8 -алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный арил- C_1 - C_4 -алкил.

20. Соединение по п.19, отличающееся тем, что R_9 - фенил, замещенный C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой и/или галогеном; фенил; бензил; тиофенил; или тиофенил-замещенный C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой и/или галогеном.

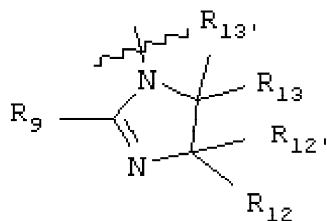
21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_9 - фенил, замещенный одним или более галогеном и/или метилом.

22. Соединение по п.19, отличающееся тем, что R_{11} - водород, а R_{10} - замещенный C_1 - C_4 -алкил.

23. Соединение по п.22, отличающееся тем, что R_{11} - водород, а R_{10} - аминометил,

аминоэтил, аминопропил, ацетиламино-метил, ацетиламиноэтил, бензилоксикарбониламино-метил или бензилоксикарбониламино-этил.

24. Соединение по п.1, в котором R_3 - имидазолин и имеет формулу:



где R_9 - водород, возможно замещенный C_1 - C_8 -алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный арил- C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный гетероарил или возможно замещенный гетероарил- C_1 - C_4 -алкил;

R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} , и $R_{13'}$ - взаимно независимые водород, возможно замещенный C_1 - C_8 -алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный арил- C_1 - C_4 -алкил.

25. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R_9 - метилendiоксифенил; фенил, замещенный C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой и/или галогеном; фенил; бензил; тиофенил; или тиофенил, замещенный C_1 - C_4 -алкилом, C_1 - C_4 -алкоксигруппой и/или галогеном.

26. Соединение по п.25, отличающееся тем, что R_9 - метилendiоксифенил; фенил; толил; метоксифенил; или галогенметилфенил.

27. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R_{12} , $R_{12'}$, R_{13} и $R_{13'}$ - взаимно независимые водород или возможно замещенный C_1 - C_4 -алкил.

28. Соединение по п.27, отличающееся тем, что $R_{13'}$ и R_{13} являются водородом.

29. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_3 - $-NHR_6$, $-NR_6(COR_7)$ или $NR_6(CH_2R_{7b})$, а R_6 - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный арил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероаралкил или возможно замещенный гетероциклил.

30. Соединение по п.29, отличающееся тем, что R_6 - R_{16} -алкилен, а R_{16} - алкоксигруппа, аминогруппа, алкиламиногруппа, диалкиламиногруппа, карбоксигруппа, гидроксил или N-гетероциклил.

31. Соединение по п.29, отличающееся тем, что R_6 - возможно замещенный низший алкил, возможно замещенный циклогексил; фенил, замещенный гидроксилом, низшей алкоксигруппой или низшим алкилом; бензил; гетероарилметил; гетероарилэтил; или гетероарилпропил.

32. Соединение по п.31, отличающееся тем, что R_6 - метил, этил, пропил, бутил, циклогексил, карбоксиэтил, карбоксиметил, метоксиэтил, гидроксиэтил, гидроксипропил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, диэтиламиноэтил, диэтиламинопропил, аминопропил, метиламинопропил, 2,2-диметил-3-(диметиламино)пропил, 1-циклогексил-4-(диэтиламино)бутил, аминоэтил, аминобутил, аминопентил, аминогексил, аминоэтоксизтил, изопропиламинопропил, диизопропиламиноэтил, 1-метил-4-(диэтиламино)бутил, (t-Вос)аминопропил, гидроксифенил, бензил, метоксифенил, метилметоксифенил, диметилфенил, толил, этилфенил, (оксопирролидинил)пропил, (метоксикарбонил)этил, бензилпиперидинил, пиридинилэтил, пиридинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, пиперидинил, азетидинилметил, азетидинилэтил, азетидинилпропил, пирролидинилметил, пирролидинилэтил, пирролидинилпропил, пиперидинилметил, пиперидинилэтил, имидазолилпропил, имидазолилэтил, (этилпирролидинил)метил, (метилпирролидинил)этил, (метилпиперидинил)пропил, (метилпиперазинил)пропил, гуанидино-этил, гуанидино-пропил, фуранилметил или индолилэтил.

33. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_3 - $-NR_6(COR_7)$, а R_7 - водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный гетероаралкил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный арил, R_8O - или $R_{14}-NH$ -, где R_8 - возможно замещенный алкил или возможно замещенный арил, а R_{14} - водород, возможно замещенный алкил или возможно замещенный арил.

34. Соединение по п.33, отличающееся тем, что R_7 - возможно замещенный алкил; арил; замещенный арил; бензил; или возможно замещенный гетероарил.

35. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_7 - этил, пропил, хлорпропил, бутоксигруппа, гептил, бутил, октил, тридеканил, (этоксикарбонил)этил, диметиламиноэтил, диметиламинометил, фенил, нафтил, галогенфенил, полигалогенфенил, цианофенил, гидроксиметилфенил, галоген(трифторметил)фенил, хлорфеноксиметил, метоксифенил, карбоксифенил, этилфенил, толил, гидроксиметилфенил; этилфенил; бифенилил, метилендиоксифенил, метилсульфонилфенил, метоксихлорфенил, хлорнафтил, ацетилфенил, метилгалогенфенил, трифторметилфенил, трифторметоксифенил, бутилфенил, пентилфенил, метилнитрофенил, феноксиметил, диметоксифенил, фенилвинил, нитрохлорфенил, нитрофенил, динитрофенил, бис(трифторметил)фенил, бензилоксиметил, бензил, фуранил, бензофуранил, пиридинил, пиридил, индолил, метилпиридинил, метилпиридил, (3-карбамоил)пиридинил-(никотинамид], 3-карбамоил-6-метилпиридинил, хиолинил, пиколинил, пиразолил, пиразинил, метилпиразинил, морфолинометил, метилтиометил, метоксиметил, имидазолил; изоксазолил, метилизоксазолил; бензотиадиазолил; метилендиоксифенил, тиенил, метилтиенил, метил-никотинамидил; метил-пиразинил; бензодиоксолил; или метил-тиофенил.

36. Соединение по п.35, отличающееся тем, что R_7 - толил, галогенфенил, галогенметилфенил, гидроксиметилфенил, метилендиоксифенил, формилфенил или цианофенил.

37. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_3 - $-HR_6CH(CH_2R_{7b})$, а R_{7b} - C_1 - C_{13} -алкил; замещенный низший алкил; фенил; нафтил; фенил, замещенный цианогруппой, галогеном, низшим алкилом, низшей алкоксигруппой, нитрогруппой, метилендиоксигруппой или трифторметилом; бифенилил, бензил или гетероцикл.

38. Соединение по п.37, отличающееся тем, что R_{7b} - фенил, замещенный одним или более галогеном, метилом, цианогруппой, трифторметилом, трифторметоксигруппой, карбоксигруппой или метоксикарбонил; пиперидинил; или нафтил.

39. Соединение по п.38, отличающееся тем, что R_{7b} - галогенфенил, метилгалогенфенил, полигалогенфенил, толил, диметилфенил, метоксифенил, диметоксифенил, цианофенил, трифторметилфенил, трифторметоксифенил, бис(трифторметил)фенил, карбоксифенил, *t*-бутилфенил, метоксикарбонилфенил, пиперидинил или нафтил.

40. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_3 - $-NR_6(SO_2R_{7a})$, а R_{7a} - C_1 - C_{13} -алкил; фенил; нафтил; фенил, замещенный цианогруппой, галогеном, низшим алкилом, низшей алкоксигруппой, нитрогруппой, метилендиоксигруппой, или трифторметилом; бифенилил или гетероарил.

41. Соединение по п.40, отличающееся тем, что R_{7a} - фенил, замещенный галогеном, низшим алкилом, низшей алкоксигруппой, цианогруппой, нитрогруппой, метилендиоксигруппой или трифторметилом; или нафтил.

42. Соединение по любому из пп.1 - 41, отличающееся тем, что каждый из R_2 и R_2' присоединен к стереогенному центру, имеющему R-конфигурацию, или к фармацевтически приемлемой соли этого соединения или ее сольвату.

43. Соединение по любому из пп.1 - 42, отличающееся тем, что является солью хлористоводородной, фосфорной или щавелевой кислоты.

44. Композиция, содержащая фармацевтический наполнитель и соединение по любому из пп.1 - 41, соль этого соединения или ее сольват.

45. Композиция по п.44, отличающаяся тем, что дополнительно содержит хемотерапевтический агент, отличный от соединения формулы I или фармацевтической соли этого соединения или ее сольвата.

46. Композиция по п.45, отличающаяся тем, что дополнительно содержит таксан.

47. Композиция по п.45, отличающаяся тем, что дополнительно содержит винкоалкалоид.

48. Композиция по п.45, отличающаяся тем, что дополнительно содержит ингибитор

топоизомеразы I.

49. Способ модуляции активности кинезина KSP, включающий в себя обеспечение контакта указанного кинезина с эффективным количеством соединения по любому из пп.1 - 41 или фармацевтически приемлемой соли этого соединения или ее сольвата.

50. Способ ингибирования KSP, включающий в себя обеспечение контакта указанного кинезина с эффективным количеством соединения по любому из пп.1 - 41 или фармацевтически приемлемой соли этого соединения или ее сольвата.

51. Способ лечения клеточно-пролиферативного заболевания, включающий в себя назначение больному соединения по любому из пп.1-41 или фармацевтически приемлемой соли этого соединения или ее сольвата.

52. Способ лечения клеточно-пролиферативного заболевания, включающий в себя назначение больному композиции по п.44

53. Способ по п.51 или 52, отличается тем, что указанное заболевание представляет собой рак, гиперплазии, рестеноз, кардиальную гипертрофию, нарушения иммунитета или воспаление.

54. Способ использования соединения по любому из пп.1 - 41 или фармацевтически приемлемой соли этого соединения или ее сольвата при изготовлении лекарственного средства для лечения клеточно-пролиферативного заболевания.

55. Способ использования соединения по п.54 при изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с активностью кинезина KSP.