



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005136224/04, 22.04.2004

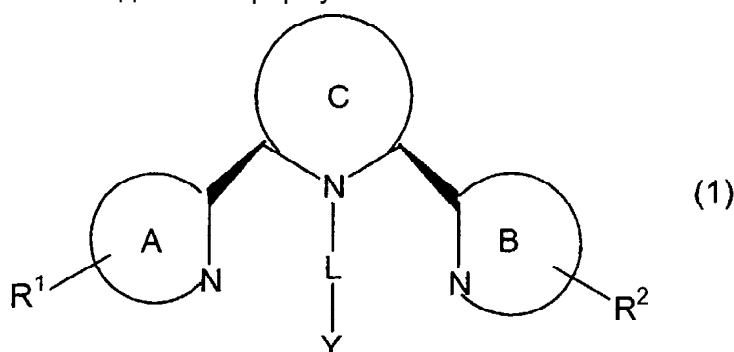
(30) Конвенционный приоритет:
22.04.2003 US 60/464,858
22.09.2003 US 60/505,230

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 22.11.2005(86) Заявка РСТ:
US 2004/012627 (22.04.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/093817 (04.11.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой(71) Заявитель(и):
АНОРМЕД ИНК. (СА)(72) Автор(ы):
БРИДЖЕР Гари Дж. (US),
МАКИЧЕРН Эрнест Дж. (СА),
СКЕРЛДЖ Ренато (СА),
СХОЛС Доминик (ВЕ),
КАЛЛЕР Эл (СА),
ХАРВИГ Кертис (СА),
ЧЖУ Юнбао (СА),
ЧЭНЬ Ган (СА),
СКУПИНСКА Кристина (СА),
МЕТЦ Маркус (СА),
БЕЙРД Иэн (СА)(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С РЕЦЕПТОРАМИ
ХЕМОКИНОВ И ОБЛАДАЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы



где каждое из колец А и В независимо представляет необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил;

кольцо С представляет необязательно замещенный насыщенный или частично насыщенный 5-8-членный цикл;

Y обозначает H, C₁₋₆алкил, содержащий один или несколько гетероатомов, или циклический фрагмент, каждый из которых является необязательно замещенным;

L обозначает (CR₂³)₁ или NR(CR₂³)₁, где алкильная связь может быть замещена

алкенильной или алкинильной связью;

где каждый R^3 представляет Н или алкил;

l равно 1-6;

R^1 и R^2 независимо обозначают Н или не мешающий заместитель, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 не обозначает Н, если С представляет пиперидинил или 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, а кольца А и В обозначают пиридинил; и R^1 и R^2 не обозначают оба нафталинил, если кольцо С представляет пиперидинил, а кольца А и В обозначают пиридинил;

при условии, что если L-Y обозначает CH_3 , кольцо С не обозначает 4-оксопиперидин-3,5-дикарбоновую кислоту; и

если L-Y обозначает бензил, кольцо С не обозначает эфир 4-гидрокси-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты.

2. Соединение по п.1, где заместители в составе необязательно замещенных колец выбраны из группы, состоящей из неорганических фрагментов, алкила(C_{1-10}), алкенила(C_{2-10}), алкинила(C_{2-10}), арила (5-12 членов), ариалкила, ариалкенила и ариалалкинила, каждый из которых может необязательно содержать один или несколько гетероатомов, выбранных из О, S и N, и каждый из которых также может быть замещен.

3. Соединение по п.1, где каждое из колец А и В независимо выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, 1,2,3-триазина, 1,2,4-триазина, 1,3,5-триазина, 1,2,4,5-тетразина, пиррола, имидазола, пиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, тетразола, тиазола, оксазола, изотиазола, изоксазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,3-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, фталазина, циннолина, 1,2,3-бензотриазина, 1,2,4-бензотриазина, индола, бензимидазола, 1Н-индазола, бензоксазола, бензтиазола, бенз[d]изоксазола, бенз[d]изотиазола и пурина.

4. Соединение по п.3, где каждое из колец А и В независимо представляет пиридин, пиримидин, имидазол или бензимидазол.

5. Соединение по п.1, где кольца А и В идентичны.

6. Соединение по п.1, где кольцо С выбрано из группы, состоящей из пирролидина, пиперидина, гексагидро-1Н-азепина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, азепана, азокана, 2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепина, 2,3,6,7-тетрагидро-1Н-азепина, 3-пирролина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина, изоиндолина, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепина, 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[c]азепина, циклобутана, циклопентана, циклогексана, циклогептана, циклооктана, циклопентена, циклогексена, циклогептена, циклооктена, тетрагидропирана, тетрагидротииопирана, оксепана, тиепана, оксокана и тиокана.

7. Соединение по п.6, где кольцо С представляет пирролидин, пиперидин, пиперазин или гексагидро-1Н-азапин.

8. Соединение по п.1, где Y представляет ароматический, гетероароматический или гетероциклический фрагмент.

9. Соединение по п.8, где Y представляет фенил, имидазол, пиридин, тиюфен, пирролидин, пиазол, пиперидин, азетидин, бензимидазол, бензо[d]изоксазол или тиазол.

10. Соединение по п.8, где Y необязательно замещен галогеном; циано; нитро; гидрокси, необязательно замещенным алкилом или галогенированным алкилом; замещенным карбониллом; циклическим фрагментом; или алкилом, алкенилом или гетероалкильным фрагментом, необязательно содержащим один или несколько атомов N, О, S, каждый из которых необязательно находится в виде оксида.

11. Соединение по п.8, где Y необязательно замещен циклическим фрагментом, необязательно содержащим один или несколько атомов N, О или S.

12. Соединение по п.11, где указанный циклический фрагмент необязательно замещен ароматическим или гетероароматическим фрагментом, содержащим 5-12 циклических членов.

13. Соединение по п.11, где указанный циклический фрагмент представляет пиридин, фенил, пиперидин или 2Н-тетразол.

14. Соединение по п.13, где Y представляет фенил или имидазол.

15. Соединение по п.1, где Y выбран из группы, состоящей из

$-(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR_2(CR_3)$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mOR$,

$-(CR_2)_mCO(CR_2)_mOR$,

$-(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mCO_2R$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mCOR$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mSO_2R$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_m(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR_2$,

$-(CR_2)_mNR(CR_2)_mOR$,

$-(CR_2)_mCR=NOH$,

$-(CR_2)_mCONR(CR_2)_mOR$,

$-(CR_2)_mN[(CR_2)_mCO_2R]_2$,

$-(CR_2)_mONRCONR_2$,

$-(CR_2)_m-Z$,

$-(CR_2)_mNR-(CO)_mZ$,

$-(CR_2)_mNR-(CR_2)_mZ$ и

$-(CR_2)_m-CR=N=Z$;

каждый R независимо представляет H или не мешающий заместитель, каждый m независимо равен 0-4; а Z представляет необязательно замещенный ароматический или гетероароматический фрагмент, содержащий 5-12 циклических членов.

16. Соединение по п.15, где Y представляет $(CH_2)_lNR_2$, где R представляет H или не мешающий заместитель, а l равен 1-10.

17. Соединение по п.1, где каждое из колец A и B содержит один заместитель в положении, смежном со связью, соединяющей данные кольца с кольцом C.

18. Соединение по п.17, где указанные заместители в кольцах A и B идентичны.

19. Способ ингибирования инфекции ВИЧ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком ингибировании, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

20. Способ облегчения состояния, опосредованного рецептором CXCR4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком облегчении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

21. Способ лечения воспалительного состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

22. Способ по п.21, где воспалительное состояние представляет ревматоидный артрит.

23. Способ лечения астмы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

24. Способ лечения опухолевого состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

25. Способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение.

26. Способ по п.19, который дополнительно включает введение указанному субъекту другого агента, использующегося для лечения ВИЧ.

27. Способ по п.24, где указанная опухоль является опухолью мозга, молочной железы, простаты, легких или гематопозитических тканей.

28. Способ лечения нежелательного состояния у человека или животного, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1 или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, путем клинически приемлемого способа введения, в соответствии с клинически эффективным режимом, где указанное состояние представляет ангиогенез, аллергический ринит, гиперчувствительное заболевание легких, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильную пневмонию, гиперчувствительность замедленного типа, интерстициальное легочное заболевание, системную анафилактическую реакцию или ответы, связанные с гиперчувствительностью, лекарственную аллергию, аллергическую реакцию на укус насекомого, аутоиммунное заболевание, ревматоидный артрит, псориатический артрит, системную красную волчанку, миастению gravis, ювенильный диабет, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, отторжение трансплантата, отторжение аллотрансплантата, реакцию трансплантат против хозяина, воспалительные болезни кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, спондилоартропатии, склеродермию, псориаз, дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивницу, васкулит, эозинофильный миоз, эозинофильный фасцит или рак.

29. Способ по п.20, где указанное состояние связано с подавлением иммунитета.

30. Способ по п.29, где указанный субъект подвергается химиотерапии, радиотерапии, заживлению ран, лечению ожога или лечению аутоиммунного заболевания.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по п.1 в стандартной лекарственной форме, для увеличения количества белых кровяных клеток у субъекта.

32. Способ регенерации тканей сердца у субъекта путем введения указанному субъекту соединения формулы (1) по п.1, в количестве, эффективном для осуществления регенерации тканей сердца у указанного субъекта.

33. Способ по п.32, где соединение вводят указанному субъекту внутривенным или подкожным путем или перорально.

34. Способ по п.33, где соединение вводят указанному субъекту пероральным путем.

35. Способ по п.32, где соединение формулы (1) вводят указанному субъекту в интервале дозирования приблизительно 0,1 мкг/кг-5 мг/кг массы тела.

36. Способ увеличения популяции клеток-предшественников и/или стволовых клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по п.1 или содержащей его фармацевтической композиции; в количестве, эффективном для увеличения у указанного субъекта популяции указанных клеток-предшественников и/или стволовых клеток.

37. Способ по п.36, где субъект страдает от гематопозитического дефицита вследствие химиотерапии или радиотерапии.

38. Способ по п.36, где субъект страдает от состояния, выбранного из группы, состоящей из апластической анемии, лейкоза и лекарственной анемии.

39. Способ по п.36, где субъект является реципиентом для трансплантата.

40. Способ по п.36, где субъект является здоровым донором стволовых клеток.

41. Способ по п.36, где указанные клетки-предшественники и/или стволовые клетки ускоряют заживление ран.

42. Способ по п.36, где указанные клетки-предшественники и/или стволовые клетки облегчают бактериальное воспаление.

43. Способ по п.36, где указанные клетки-предшественники и/или стволовые клетки восстанавливают поврежденную ткань органа.

44. Способ по п.36, где соединение вводят указанному субъекту внутривенным или подкожным путем, или перорально.

45. Способ по п.44, где соединение вводят указанному субъекту пероральным путем.

46. Способ по п.36, где соединение формулы (1) вводят указанному субъекту в интервале дозирования приблизительно 0,1 мкг/кг-5 мг/кг массы тела.

47. Способ увеличения популяции клеток-предшественников и/или стволовых клеток в периферической крови или костном мозге, включающий обработку указанных периферической крови или костного мозга соединением по п.1 в количестве, эффективном для увеличения популяции указанных клеток-предшественников и/или стволовых клеток в указанных периферической крови или костном мозге.

48. Способ по п.47, который дополнительно включает обработку указанной периферической крови или костного мозга макрофагальным воспалительным белком.

49. Способ по п.47, где указанная обработка проводится *ex vivo*.

50. Способ по п.47, где указанные периферическая кровь или костный мозг получены от субъекта, которого обрабатывали G-CSF.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по п.1 в стандартной лекарственной форме для увеличения популяции клеток-предшественников и/или стволовых клеток у субъекта.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, которая дополнительно содержит один или несколько из G-CSF, колониестимулирующего гранулоцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-3 (IL-3), интерлейкина-8 (IL-8), PIXY-321 (гибридный белок GM-CSF/IL-3), макрофагального воспалительного белка, фактора стволовых клеток, тромбopoэтина и/или связанного с ростом онкогена.

53. Способ увеличения популяции клеток-предшественников и/или стволовых клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту количества соединения, которое связывается с рецептором хемокинов CXCR4, достаточное для увеличения популяции указанных клеток-предшественников и/или стволовых клеток.

54. Способ увеличения популяции клеток-предшественников и/или стволовых клеток в периферической крови или костном мозге, включающий обработку указанных периферической крови или костного мозга количеством соединения, которое связывается с рецептором хемокинов CXCR4, достаточным для увеличения популяции указанных клеток-предшественников и/или стволовых клеток в указанных периферической крови или костном мозге.

55. Способ регенерации тканей сердца у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в такой регенерации, количества соединения, которое связывается с рецептором хемокинов CXCR4, достаточного для регенерации указанной ткани.

56. Способ лечения субъекта, у которого наступает улучшение при увеличении количества белых кровяных клеток (WBC), включающий введение указанному субъекту количества соединения по п.1, эффективного для увеличения числа WBC у указанного субъекта.

57. Способ по п.56, где субъект страдает от гематopoэтического дефицита вследствие химиотерапии или радиотерапии, где субъект страдает от состояния, выбранного из группы, состоящей из апластической анемии, лейкоза и лекарственной анемии, или где субъект является реципиентом для трансплантата.

58. Способ по п.56, где указанное увеличение количества WBC ускоряет заживление ран, или где указанное увеличение количества WBC облегчает бактериальное воспаление.

59. Способ по п.56, где соединение вводят указанному субъекту внутривенным или подкожным путем, или перорально.

60. Способ по п.59, где соединение вводят указанному субъекту пероральным путем.

61. Способ по п.56, где соединение формулы (1) вводят указанному субъекту в интервале дозирования приблизительно 0,1 мкг/кг-5 мг/кг массы тела.

62. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 независимо представляют незамещенный алкил.

63. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 находятся в положениях, смежных со связями с кольцом С.

64. Соединение по п.1, где кольцо С является насыщенным или содержит одну двойную связь.

65. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, описанных в примерах 1-142.

66. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного ингредиента

соединение по п.1 наряду с, по меньшей мере, одним наполнителем.

67. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения ВИЧ.

68. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного рецептором хемокинов.

69. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для лечения воспалительного состояния.

70. Применение по п.69, где воспалительным состоянием является ревматоидный артрит.

71. Применение соединения по п.69 для получения лекарственного средства для лечения опухолевого состояния.

RU 2 0 0 5 1 3 6 2 2 4 A

RU 2 0 0 5 1 3 6 2 2 4 A