РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2007 130 077** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/505 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2007130077/04, 09.01.2006**

(30) Конвенционный приоритет:
07.01.2005 US 60/642,374
07.01.2005 US 60/642,375
18.05.2005 US 60/682,655

(43) Дата публикации заявки: **20.02.2009 Бюл. № 5**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
07.08.2007

(86) Заявка PCT:
US 2006/000600 (09.01.2006)

(87) Публикация PCT:
WO 2006/074426 (13.07.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

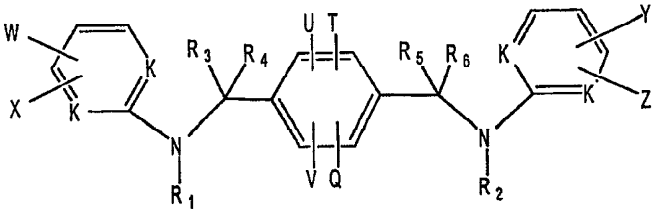
(71) Заявитель(и):
ЭМОРИ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Автор(ы):
ШИМ Хьюнсук (US),
ЛИОТТА Деннис С. (US),
СНАЙДЕР Джеймс П. (US),
ЧЖАНЬ Вэйцян (US),
ЛЯН Чжунсин (US)

(54) АНТАГОНИСТЫ CXCR4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение хозяину соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:



Формула I

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой

RU 2007130077 A
RU 2007130077 A

цепью, разветвленной цепью или циклической структурой.

2. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один элемент K в каждом кольце означает азот.

3. Способ по п.1, в котором оба элемента Y и Z означают водород.

4. Способ по п.1, в котором оба элемента W и X означают водород.

5. Способ по п.1, в котором все элементы W, X, Y и Z означают водород.

6. Способ по п.1, в котором R_1 и R_2 означают водород.

7. Способ по п.1, в котором U означает ацил или NH-ацил.

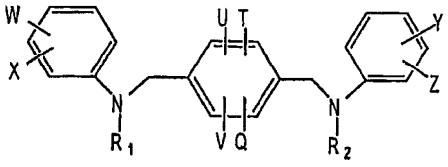
8. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из элементов W, X, Y и Z означает Cl, F, Br или I.

9. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из элементов W, X, Y и Z означает OH.

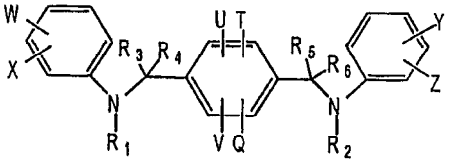
10. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из элементов W, X, Y и Z означает CN.

11. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из элементов W, X, Y и Z означает NO_2.

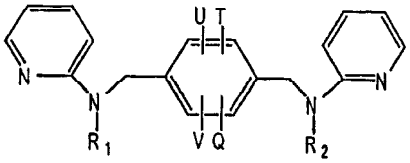
12. Способ по п.1, в котором указанное соединение выбрано из группы, включающей соединение формулы I-1-I-10 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир:



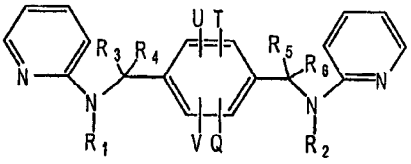
(I-1)



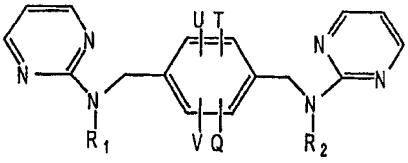
(I-2)



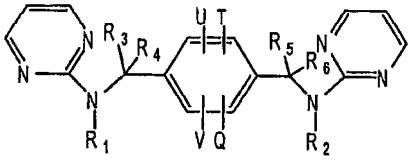
(I-3)



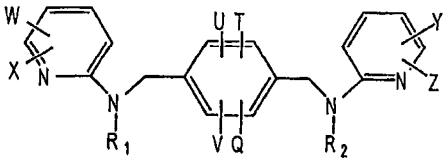
(I-4)



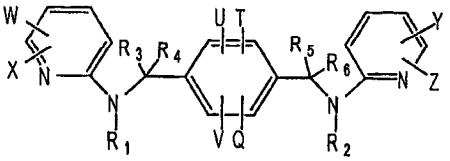
(I-5)



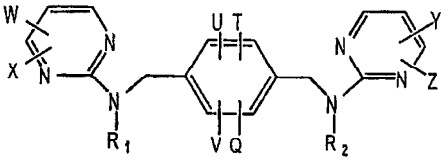
(I-6)



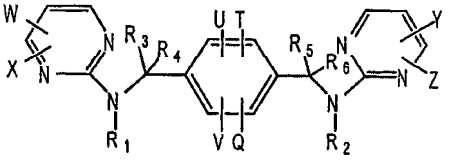
(I-7)



(I-8)



(I-9)

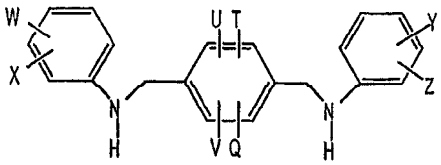


(I-10)

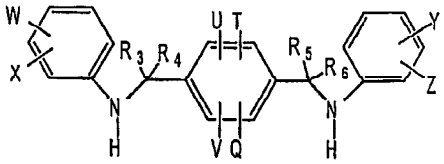
13. Способ по п.1, в котором указанное соединение выбрано из группы, включающей соединение формулы I-11-I-20 или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или пролекарство:

RU 2007130077 A

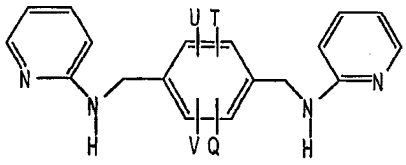
RU 2007130077 A



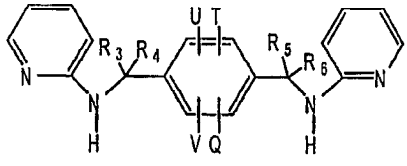
(I-11)



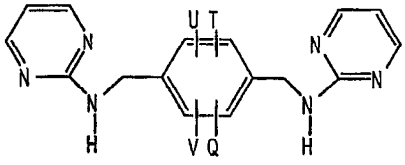
(I-12)



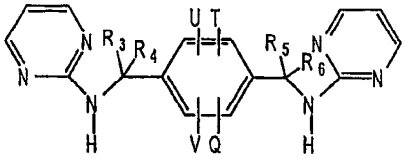
(I-13)



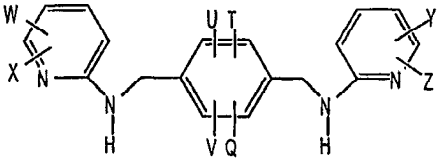
(I-14)



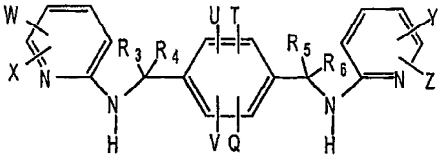
(I-15)



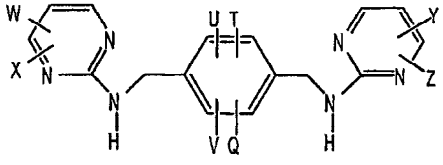
(I-16)



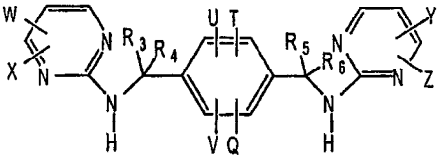
(I-17)



(I-18)

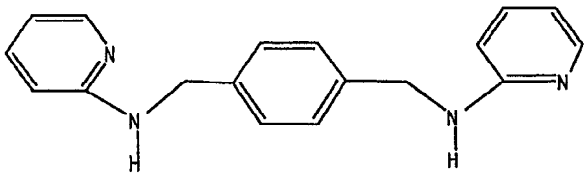


(I-19)



(I-20)

14. Способ по п.1, в котором указанное соединение является соединением формулы XV или его фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром:

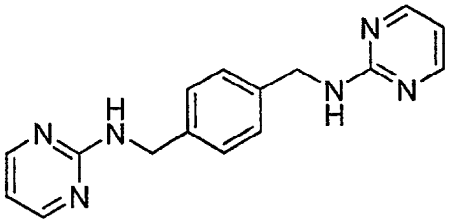


Формула XV

15. Способ по п.10, в котором указанное соединение является солью.

16. Способ по п.11, в котором указанное соединение является хлоридом.

17. Способ по п.1, в котором указанное соединение является соединением формулы XVI или его фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром:

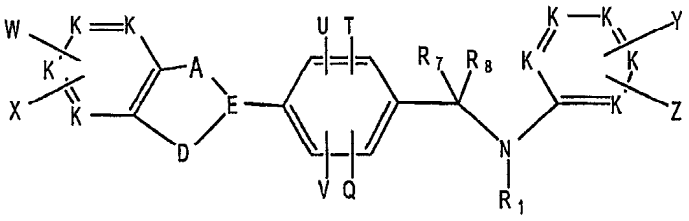


Формула XVI

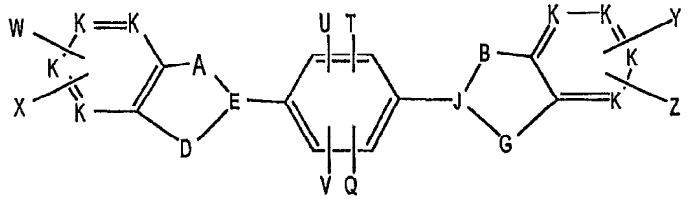
18. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение соединения формулы IIa или IIb или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:

RU 2007130077 A

RU 2007130077 A



Формула IIa



Формула IIb

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

A и B означают одно- или двухатомные группы, независимо выбранные из -CR=, CR_3R_4-, $-CR_3$=, -N=, -O-, $-NR_3$-, -S-, $-CR_3=CR_4$-, $-CR_3R_4-CR_5R_6$-, $-CR_3$=N-, $-CR_3R_4-NR_5$-, -N= CR_3- и $-NR_3-CR_4R_5$-;

-D-E- и -G-J- независимо означают $-NR_3-CR_4$- или -N=C-; и

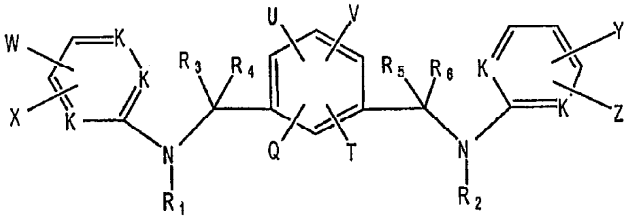
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой.

19. Способ по п.18, в котором оба элемента Y и Z означают водород.

20. Способ по п.18, в котором оба элемента W и X означают водород.

21. Способ по п.18, в котором все элементы W, X, Y и Z означают водород.

22. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:



Формула III

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

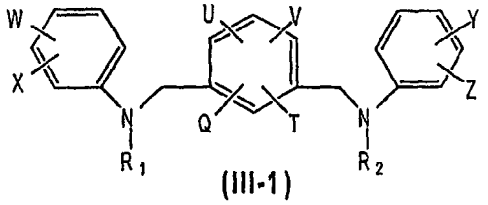
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой.

23. Способ по п.22, в котором указанное соединение выбрано из группы, включающей

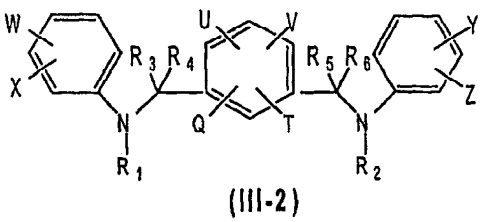
RU 2007130077 A

RU 2007130077 A

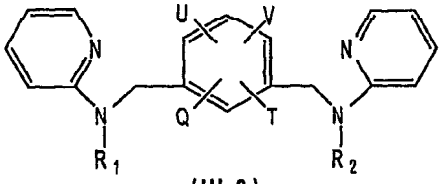
соединение формулы III-1-III-10 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир:



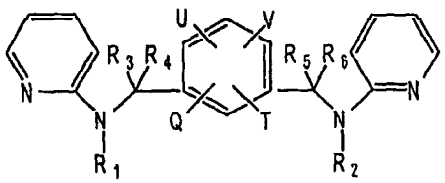
(III-1)



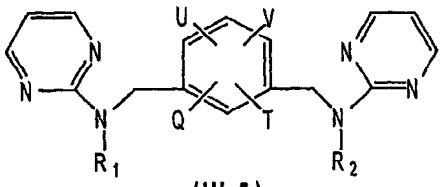
(III-2)



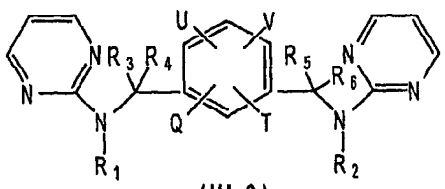
(III-3)



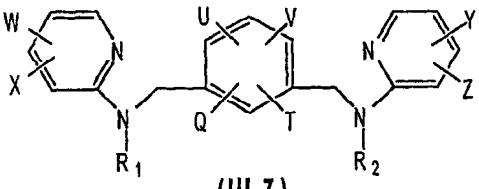
(III-4)



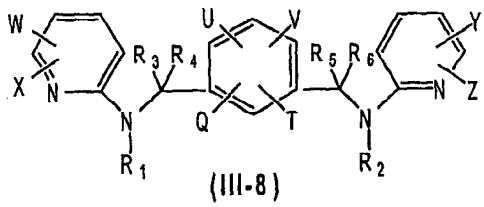
(III-5)



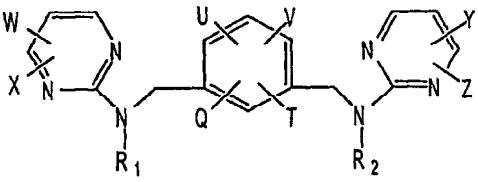
(III-6)



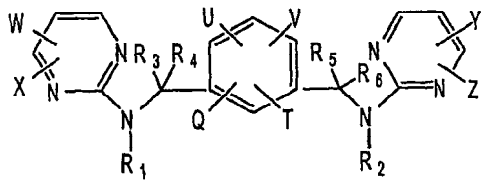
(III-7)



(III-8)



(III-9)

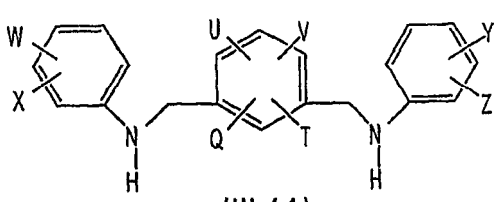


(III-10)

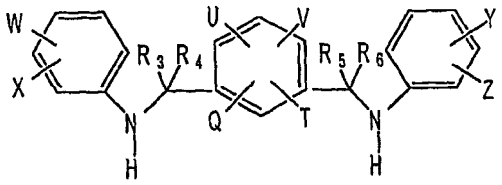
24. Способ по п.22, в котором указанное соединение выбрано из группы, включающей соединение формулы III-11-III-20 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир:

RU 2007130077 A

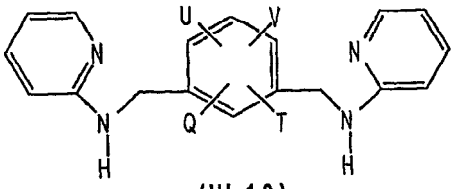
RU 2007130077 A



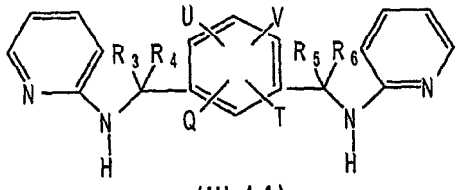
(III-11)



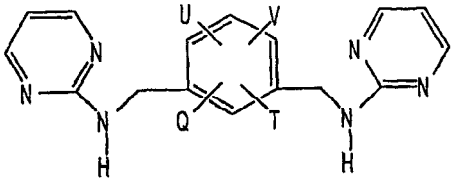
(III-12)



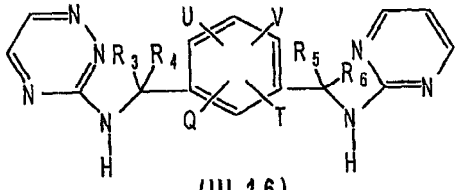
(III-13)



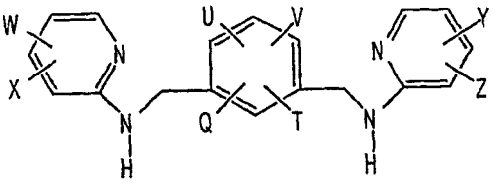
(III-14)



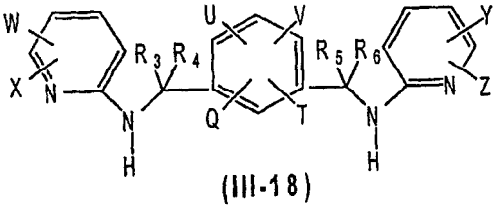
(III-15)



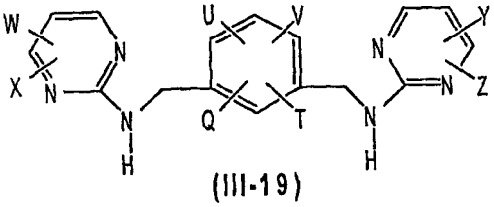
(III-16)



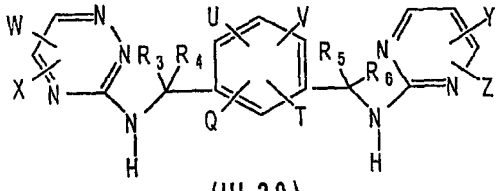
(III-17)



(III-18)

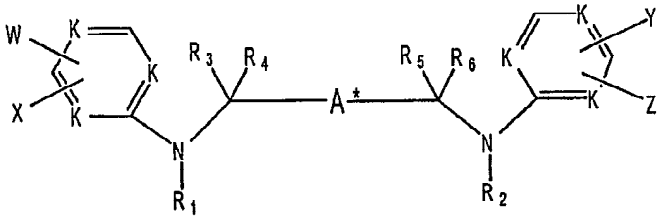


(III-19)



(III-20)

25. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение хозяину соединения формулы IX или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:



Формула IX

где все элементы K независимо означают N или CH;

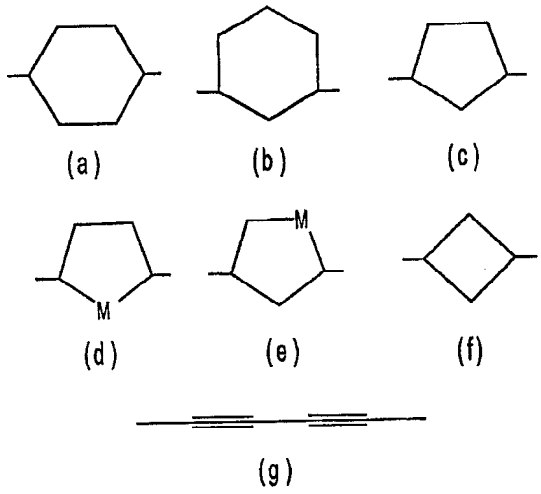
W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой;

A* независимо выбраны из групп, имеющих формулы a-g:

RU 2007130077 A

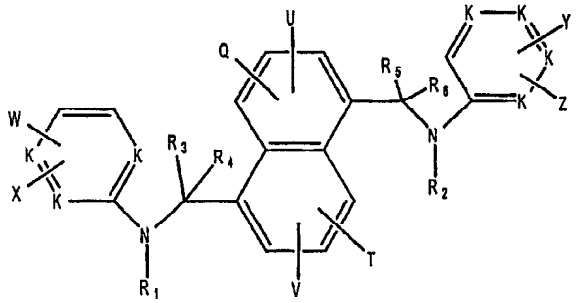
RU 2007130077 A



; и

M означает O, S или NR_3.

26. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение хозяину соединения формулы XI или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:



Формула XI

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой.

27. Способ по п.26, в котором оба элемента Y и Z означают водород.

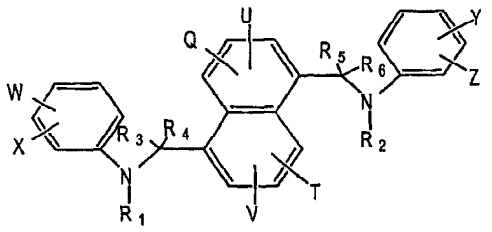
28. Способ по п.26, в котором оба элемента W и X означают водород.

29. Способ по п.26, в котором все элементы W, X, Y и Z означают водород.

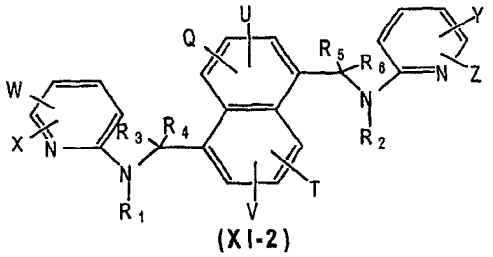
30. Способ по п.26, в котором указанное соединение выбрано из группы, включающей соединение формулы XI-1-XI-6 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир:

RU 2007130077 A

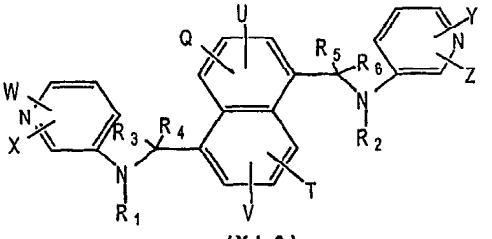
RU 2007130077 A



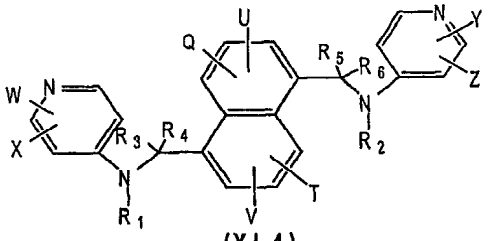
(XI-1)



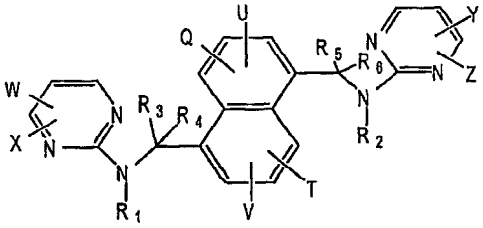
(XI-2)



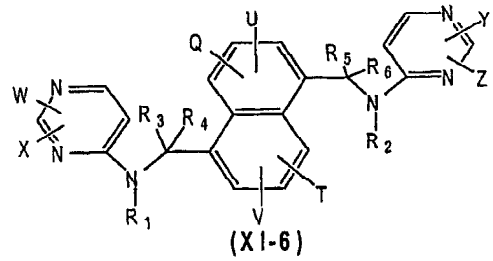
(XI-3)



(XI-4)

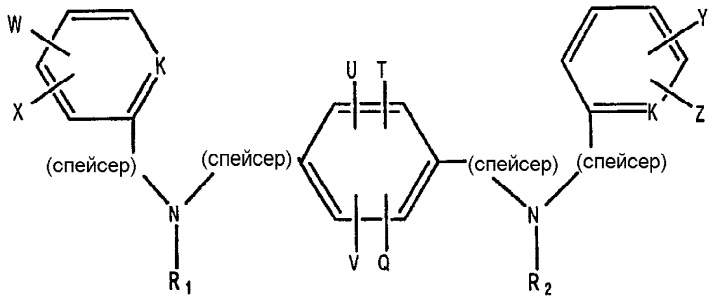


(XI-5)



(XI-6)

31. Способ лечения ВИЧ-инфекции, предусматривающий введение хозяину соединения формулы XIII или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира:



Формула XIII

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой; и

"спейсер" независимо означает

связь, C_1-C_5-алкил, C_2-C_5-алкенил, C_2-C_5-алкинил, C_1-C_5-алкокси, C_2-C_5-алкенокси и C_2-C_5-алкинокси с прямой или разветвленной цепью, где алкильная группа может быть замещена гетероатомом (таким как N, O или S) и включает, не ограничиваясь ими, -CH_2-OCH_2-, -CH_2CH_2-OCH_2-, -CH_2CH_2-OCH_2CH_2-, -CH_2-OCH_2CH_2-, -CH_2CH_2-$OCH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2$-OCH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-OCH_2CH_2-, -CH_2CH_2-$OCH_2CH_2CH_2$-, -$(CH_2)_n$-OH(CH_3)-$(CH_2)_n$-, CH_2-OH(CH_3)-O-CH_2, -$(CH_2)_n$-, -$(CH_2)_n$-CO-, -$(CH_2)_n$-N-, -$(CH_2)_n$-O-, -$(CH_2)_n$-S-, -(CH_2O)-, -(OCH_2)-, -(SCH_2)-, -(CH_2S)-, -(арил-O)-, -(O-арил)-, -(алкил-O)-, -(O-алкил)-, где n независимо означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

32. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, который дополнительно

RU 2007130077 A

RU 2007130077 A

предусматривает лечение метастазов злокачественной опухоли.

33. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, который дополнительно предусматривает лечение рака молочной железы, головного мозга, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почки или немелкоклеточного рака легкого.

34. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, согласно которому введение указанного соединения уменьшает миграцию или пролиферацию эндотелиальных клеток.

35. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, согласно которому введение указанного соединения уменьшает развитие кровеносных сосудов.

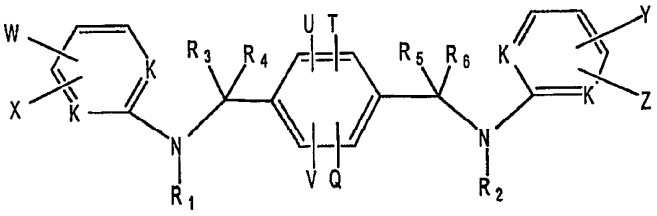
36. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, согласно которому указанное соединение вводят хозяину с повышенным риском возникновения пролиферативного заболевания.

37. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, в котором указанное соединение вводят в сочетании со вторым агентом или поочередно с ним.

38. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, в котором второй агент является химиотерапевтическим средством или анти-ВИЧ-средством.

39. Способ по любому из пп.1, 18, 22, 25, 26 или 31, согласно которому указанное соединение вводят после прекращения введения другого агента.

40. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира для приготовления лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции у хозяина:



Формула I

где все элементы K независимо означают N или CH;

Q, T, U, V, W, X, Y и Z независимо означают H, R, ацил, F, Cl, Br, I, CN, OH, OR, NH_2, NO_2, NHR, NR_2, SR, S_2R, S-NHR, S_2-NHR, S-NRR', S_2-NRR', NH-ацил, N(ацил)$_2$, CO_2H, CO_2R, где R и R' независимо означают алкильные или аралкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой, а также арильные и гетероарильные группы; и

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо означают H, алкильные, аралкильные, арильные, гетероарильные, ацильные (RC-) и имидоильные (RC(NH)- или RC(NR')-) группы с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической структурой.

RU 2007130077 A

RU 2007130077 A