



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012103460/04, 01.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.07.2009 FR 0903236;

10.09.2009 US 61/241,097;

09.10.2009 FR 0957067

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2013 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 02.02.2012

(86) Заявка РСТ:

FR 2010/051373 (01.07.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/001112 (06.01.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО

"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

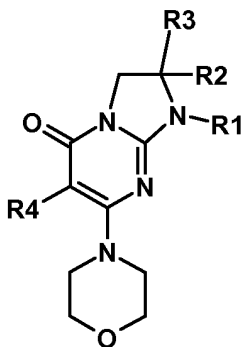
**САНОФИ (FR)**

(72) Автор(ы):

**БРОЛЛО Морис (FR),****КЛОСС Анни (FR),****ЭЛЬ АМАД Юссеф (FR),****ФИЛОШ-РОММЕ Брюно (FR),****АЛЛЕ Франк (FR),****КАРЛССОН Карл Андреас (FR),****МАРСИНЬЯК Жильбер (FR),****РОНАН Батист (FR),****ШИО Лоран (FR),****ВИВЕ Бертран (FR),****ВИВЬЯНИ Фабрис (FR),****ЗИММЕРМАНН Андре (FR)**(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3-ДИГИДРО-1Н-ИМИДАЗО{1,2-а}ПИРИМИДИН-5-ОНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦИИ**

(57) Формула изобретения

1. Продукты формулы (I):



в которой R1 означает -L-арил или -L-гетероарил, где L означает:

либо линейный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный гидроксиллом,

либо группу CO,

либо группу L'-X, где L' означает линейный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, и X означает атом кислорода или серы;

причем арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена и гидроксила, CN, нитро, -COOH, -COOалк, -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, -CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, -NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, -NR<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -COR<sub>y</sub>, алкокси, фенокси, алкилтио, алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

причем эти последние радикалы алкокси, фенокси, алкилтио, алкил и гетероциклоалкил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена и NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub>;

при этом гетероциклоалкил и гетероарил могут дополнительно содержать радикал оксо;

R<sub>2</sub> означает атом водорода или алкил;

R<sub>3</sub> означает алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R<sub>4</sub> означает атом водорода или атом галогена; причем

NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> является таким, что R<sub>x</sub> означает атом водорода или алкил и R<sub>y</sub> означает атом водорода, циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из гидроксила, алкокси, NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> и гетероциклоалкила; либо R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> образуют вместе с атомом азота, с которым они соединены, циклический радикал, включающий 3-10 звеньев, и, необязательно, один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ых) из O, S, NH и N-алкила, причем этот циклический радикал необязательно замещен;

NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> является таким, что R<sub>v</sub> означает атом водорода или алкил и R<sub>w</sub> означает атом водорода, циклоалкил или алкил, необязательно замещенный одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из радикалов гидроксил, алкокси, гетероциклоалкил; либо R<sub>v</sub> и R<sub>w</sub> вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют циклический радикал, содержащий 3-10 звеньев и, необязательно, один или несколько других гетероатомов, выбираемый(ых) из O, S, NH и N-алкила, причем этот циклический радикал необязательно замещен;

циклические радикалы, которые могут быть образованы соответственно R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> или R<sub>v</sub> и R<sub>w</sub> вместе с атомом азота, с которым они соединены, необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена, алкила, гидроксила, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>; N<sub>алк</sub> и N(алк)<sub>2</sub>;

R<sub>z</sub> имеет значения R<sub>y</sub>, за исключением водорода;

R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> и R<sub>z</sub> в радикалах -NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, -COR<sub>y</sub> и NR<sub>x</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>z</sub> выбраны из значений, указанных выше для R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> и R<sub>z</sub>;

при этом все радикалы алкил (алк), алкокси и алкилтио, указанные выше, являются линейными или разветвленными, и содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные продукты формулы (I) представляют собой все возможные изомерные формы рацематов, энантиомеров и диастереоизомеров, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

2. Продукты формулы (I) по п.1, в которой:

R<sub>1</sub> означает -L-фенил или -L-гетероарил, где L означает:

либо линейный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный гидроксиллом,

либо группу CO,

либо группу L'-X, где L' означает линейный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, и X означает атом кислорода или серы;

причем радикалы фенил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими радикалами, одинаковыми или разными, выбранными из атомов галогена и радикалов -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, алкокси и алкил;

эти последние радикалы алкокси и алкил сами необязательно замещены одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена;

R2 означает алкил;

R3 означает алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

R4 означает атом водорода или атом фтора;

NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> является таким, что R<sub>x</sub> означает атом водорода или алкил, и R<sub>y</sub> означает атом водорода или алкил; либо R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> образуют с атомом азота, с которым они соединены, морфолино;

все радикалы алкил (алк) и алкокси, указанные выше, являются линейными или разветвленными, и содержат 1-6 атомов углерода,

причем указанные продукты формулы (I) представляют собой все возможные изомерные формы рацематов, энантиомеров и диастереоизомеров, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

3. Продукты формулы (I) по любому из пп.1 или 2, отвечающие следующим наименованиям:

- (2S)-1-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- 1-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-1-бензил-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-(2-фенилэтил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-(3-фенилпропил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-(2-феноксипропил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[2-(фенилсульфанил)этил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(2R)-2-фенилпропил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(2S)-2-фенилпропил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-1-[(2S)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-1-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(2S)-1-фенилпропан-2-ил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(1S)-1-фенилпропил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(1R)-1-фенилпропил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-{2-[4-(морфолин-4-ил)фенил]этил}-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
- 1-[2-(4-метоксифенил)этил]-2,2-диметил-7-(морфолин-4-ил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-

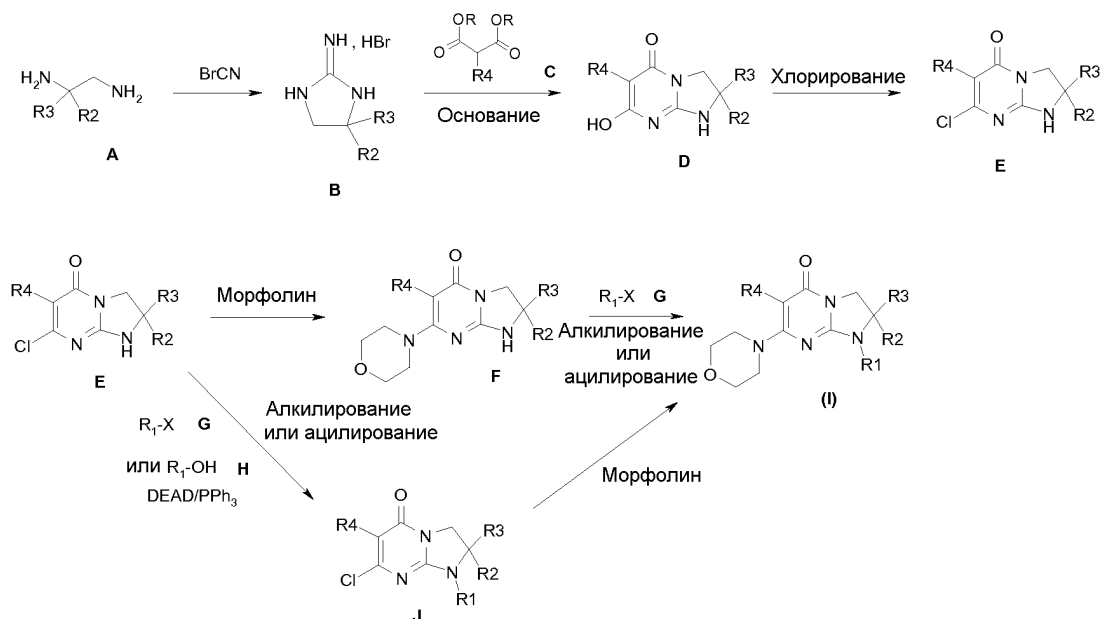
- а)пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-6-фтор-1-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-бензил-6-фтор-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-(фенилкарбонил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[(1R или 1S)-1-(3-фторфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - трифторацетат (2S)-1-{[4-хлор-2-(трифторметил)хиолин-6-ил]метил}-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-(3-бром-4-фторбензил)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-(2,3-дифторбензил)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[2-(3-метоксифенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[2-(2-хлорфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[2-(3-хлорфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-илметил)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(1R или 1S)-1-фенилэтил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-1-[(1R или 1S)-1-фенилэтил]-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-(1H-индол-3-илметил)-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[(2-хлорфенил)карбонил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-2-метил-1-[(2-метилфенил)карбонил]-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[(1R или 1S)-1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (2S)-1-[(1R или 1S)-1-(2-фторфенил)этил]-2-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиримидин-5(1H)-он
  - (S)-1-[2-(2-фтор-4,5-диметоксифенил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-7-морфолин-4-ил-2-трифторметил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он
  - (S)-1-[(S)-2-гидрокси-2-(2-метоксифенил)этил]-2-метил-7-морфолин-4-ил-2-трифторметил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он
  - (S)-1-[(S)-2-(4-хлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-7-морфолин-4-ил-2-трифторметил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он
  - (S)-1-[(S)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-7-морфолин-4-ил-2-трифторметил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-а]пиримидин-5-он
  - (S)-1-[(S)-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-2-метил-7-морфолин-4-ил-2-

трифторметил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-a]пиримидин-5-он,

а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями.

4. Способ получения продуктов формулы (I) по любому из пп.1-3, согласно описанной ниже схеме 1:

Схема 1:



на которой заместители R1, R2, R3 и R4 имеют значения, указанные в любом из п.1 или 2, а R означает алкил, X означает атом хлора, брома или иода или сульфонилоксигруппу, такую как трифторметилсульфилокси.

5. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями, в качестве лекарственных средств.

6. Продукты формулы (I) по п.3, а также аддитивные соли указанных продуктов формулы (I) с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами или с неорганическими и органическими основаниями, в качестве лекарственных средств.

7. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего начала по меньшей мере один из продуктов формулы (I) по любому из пп.1-3, или одну фармацевтически приемлемую соль этого продукта или пролекарство этого продукта и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Применение продукта формулы (I) по любому из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака.

9. Применение по п.8, предназначенное для лечения солидных опухолей или лейкозов.

10. Применение по п.8, предназначенное для лечения рака, устойчивого к цитотоксическим агентам.

11. Применение по одному из пп.8-10, предназначенное для лечения первичных опухолей и/или метастазов, особенно, при лечении рака желудка, печени, почек, яичников, толстой кишки, простаты, эндометрия, легких (NSCLC и SCLC), глиобластом, при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, молочной железы, при меланоме, лимфоидных или миелоидных гематопоетических опухолях, саркомах, раке мозга, гортани, лимфатической системы, раке костей и поджелудочной железы, при гамартомах.

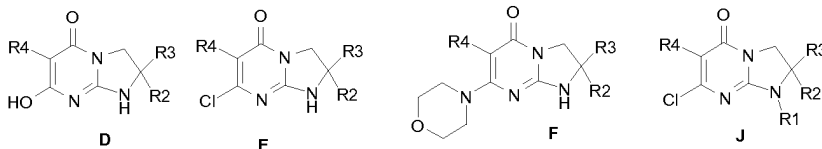
12. Применение продуктов формулы (I), описанной в пп.1-3, для получения

лекарственных средств, предназначенных для химиотерапии рака.

13. Применение продуктов формулы (I), описанной в пп.1-3, для получения лекарственных средств, предназначенных для химиотерапии рака, индивидуально или в комбинации.

14. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3, в качестве ингибиторов фосфорилирования АКТ (РКВ).

15. Промежуточные продукты синтеза формул D, E, F и J, такие, которые определены в п.4 и воспроизведены ниже:



в которых R1, R2, R3 и R4 имеют значения, указанные в любом из пп.1 и 2, в качестве новых промышленных продуктов.

16. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения при лечении рака.

17. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения при лечении солидных опухолей или лейкозов.

18. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения при лечении рака, устойчивого к цитотоксическим агентам.

19. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения при лечении первичных опухолей и/или метастазов, особенно, при лечении рака желудка, печени, почек, яичников, толстой кишки, простаты, эндометрия, легких (NSCLC и SCLC), глиобластом, при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, молочной железы, при меланоме, лимфоидных или миелоидных гематопоэтических опухолях, саркомах, раке мозга, гортани, лимфатической системы, раке костей и поджелудочной железы, при гамартомах.

20. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения в химиотерапии рака.

21. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для применения в химиотерапии рака индивидуально или в комбинации.

22. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для профилактики или лечения лизосомальных заболеваний, таких как гликогеноз типа II или болезнь Помпе.

23. Применение продуктов формулы (I) по любому из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения лизосомальных болезней, таких как гликогеноз типа II или болезнь Помпе.

24. Применение по п.22 или 23, в которых указанные продукты формулы (I) используют индивидуально или в комбинации.

25. Продукты формулы (I) по любому из пп.1-3 для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия, болезнь сна, болезнь Хагаса, лейшманиозы.

26. Применение продуктов формулы (I) по любому из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия, болезнь сна, болезнь Хагаса, лейшманиозы.