



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2008148902/04**, 26.06.2007(30) Конвенционный приоритет:
27.06.2006 US 60/816,756(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **27.01.2009**(86) Заявка РСТ:
SE 2007/000620 (26.06.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2008/002244 (03.01.2008)Адрес для переписки:
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(71) Заявитель(и):

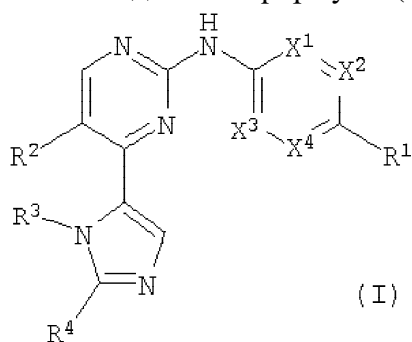
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Автор(ы):

**БАРРОУЗ Джереми (SE),
ХУЭРТА Фернандо (SE),
ЛАКЕ Фредрик (SE),
ПЕДЕРСЕН Торбен (SE),
РЕЙН Тобиас (SE),
РОТТИЧЧИ Дидье (SE),
СТААФ Карин (SE),
ИНГВЕ Ульрика (SE)****(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛ-ПИРИМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
СВЯЗАННЫХ С КИНАЗОЙ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ 3 (GSK3)**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где R^1 выбран из сульфамоида, карбамоида, группы $-R^5-R^6$ и присоединенного по атому азота 4-7-членного насыщенного кольца, которое возможно содержит дополнительный атом азота, кислорода или серы; где указанное кольцо возможно замещено по углероду одним или более R^7 ; и где, если указанное кольцо содержит дополнительный атом азота, то этот азот возможно замещен R^8 ;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 выбран из N, а другие три из X^1 , X^2 , X^3 или X^4 независимо выбраны из N или $C(R^9)$, при условии, что не более чем два из X^1 ,

X^2 , X^3 или X^4 выбраны из N;

R^2 представляет собой галогено или циано;

R^3 представляет собой метил, 3-тетрагидропиранил или 4-тетрагидропиранил, где тетрагидропиранильная группа возможно замещена по углероду одним или более R^{10} ;

R^4 выбран из водорода, галогено, циано и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено;

R^5 выбран из -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -S(O)_r- и -SO₂N(R^{12})-; где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила, и указанный алкил возможно замещен одним или более R^{13} ; и r равно 0, 1 или 2;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, карбоциклила и гетероциклила; где R^6 возможно замещен по углероду одним или более R^{14} ; и где, если указанный гетероциклил содержит группировку -NH-, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{15} ;

R^7 выбран из галогено, циано, гидроксид, трифторметокси, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено;

R^9 выбран из водорода, галогено, циано, гидроксид, амино, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{10} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из галогено, циано, гидроксид, амино, сульфамойла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкокси, N-(C_{1-6} алкил)амино, N,N-(C_{1-6} алкил)₂амино, C_{1-6} алканойламино, N-(C_{1-6} алкил)карбамойла, N,N-(C_{1-6} алкил)₂карбамойла, C_{1-6} алкилS(O)_a, где a равно числу от 0 до 2, N-(C_{1-6} алкил)сульфамойла, N,N-(C_{1-6} алкил)₂сульфамойла, C_{1-6} алкилсульфонийламино, карбоциклила, гетероциклила, групп карбоциклил C_{1-3} алкил- R^{16} -, гетероциклил C_{1-3} алкил- R^{17} -, карбоциклил- R^{18} - и гетероциклил- R^{19} -; где R^{10} , R^{13} и R^{14} независимо друг от друга замещены по углероду одним или более R^{20} ; и где, если указанный гетероциклил содержит группировку -NH-, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{21} ;

R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбраны из -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{25})- и -N(R^{26})SO₂-; где R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила; и s равно 0, 1 или 2;

R^8 , R^{15} и R^{21} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, карбоциклила, гетероциклила, групп - C_{1-4} алкилкарбоциклил-, - C_{1-4} алкилгетероциклил-, C_{1-4} алканойл, C_{1-4} алкилсульфонийл и C_{1-4} алкоксикарбонийл; где R^8 , R^{15} и R^{21} независимо друг от друга могут быть возможно замещены по углероду одним или более R^{27} ; и

R^{20} и R^{27} независимо выбраны из галогено, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амино, метила, этила, фенила, циклопропила, циклобутила, метокси, этокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, мезила, этилсульфонийла и фенила;

в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой группу - R^5 - R^6 или присоединенное по атому азота 4-7-членное насыщенное кольцо, которое возможно содержит дополнительный атом азота, кислорода или серы; где указанное кольцо может быть возможно замещено по углероду одним или более R^7 ; и где, если указанное кольцо содержит дополнительный атом азота, то этот азот возможно замещен R^8 ;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 выбран из N, а другие три из X^1 , X^2 , X^3

или X^4 независимо выбраны из N или $C(R^9)$, при условии, что не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 или X^4 выбраны из N;

R^2 представляет собой галогено или циано;

R^3 представляет собой метил или 4-тетрагидропиранил, где указанная тетрагидропиранильная группа возможно замещена по углероду одним или более R^{10} ;

R^4 выбран из водорода, галогено, циано и C_{1-3} алкила, где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено;

R^5 выбран из -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -S(O)_г- и -SO₂N(R^{12})-; где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила, и указанный алкил возможно замещен одним или более R^{13} ; и г равно 0 или 2;

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, карбоциклила и гетероциклила; где R^6 возможно замещен по углероду одним или более R^{14} ; и где, если указанный гетероциклил содержит группировку -NH-, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{15} ;

R^7 выбран из галогено, циано, гидроксид, трифторметокси, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкила, где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено;

R^9 выбран из водорода, галогено, циано, гидроксид, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{10} , R^{13} и R^{14} независимо выбраны из галогено, циано, гидроксид, амино, сульфамойла, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, N-(C_{1-6} алкил)амино, N,N-(C_{1-6} алкил)₂амино, C_{1-6} алканойламино, N-(C_{1-6} алкил)карбамойла, N,N-(C_{1-6} алкил)₂карбамойла, C_{1-6} алкилS(O)_а, где а равно числу от 0 до 2, N-(C_{1-6} алкил)сульфамойла, N,N-(C_{1-6} алкил)₂сульфамойла, C_{1-6} алкилсульфонийламино, карбоциклила, гетероциклила, групп карбоциклил- C_{1-3} алкил- R^{16} -, гетероциклил- C_{1-3} алкил- R^{17} -, карбоциклил- R^{18} - и гетероциклил- R^{19} -; где R^{10} , R^{13} и R^{14} независимо друг от друга возможно замещены по углероду одним или более R^{20} ; и где, если указанный гетероциклил содержит группировку -NH-, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{21} ;

R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбраны из -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)_с-, -SO₂N(R^{25})- и -N(R^{26})SO₂-; где R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила; и s равно 0, 1 или 2;

R^8 , R^{15} и R^{21} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, карбоциклила, гетероциклила, групп - C_{1-4} алкилкарбоциклил-, - C_{1-4} алкилгетероциклил-, C_{1-4} алканойл, C_{1-4} алкилсульфонийл и C_{1-4} алкоксикарбонийл; где R^8 , R^{15} и R^{21} независимо друг от друга могут быть возможно замещены по углероду одним или более R^{27} ; и

R^{20} и R^{27} независимо выбраны из галогено, циано, гидроксид, трифторметокси, трифторметила, амино, метила, этила, фенила, циклопропила, циклобутила, метокси, этокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, мезила и этилсульфонийла;

в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли, in vivo гидролизуемого сложного эфира, сольвата или сольвата соли.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^2 представляет собой галогено, предпочтительно фторо.

4. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^3 представляет собой 4-тетрагидропиранил или метил.

5. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, и где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено, предпочтительно

метил или трифторметил.

6. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^5 представляет собой $-C(O)-$.

7. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^5 представляет собой $-S(O)_r-$; и r равно 2.

8. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^5 представляет собой $-O-$ или $C(O)O-$.

9. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^5 представляет собой $-C(O)N(R^{11})-$ или $-SO_2N(R^{12})-$; где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила.

10. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или гетероцикл; где R^6 возможно замещен по углероду одним или более R^{14} ; и где, если указанный гетероцикл содержит группировку $-NH-$, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{15} .

11. Соединение по п.10, где указанный C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, бутан-2-ил, бутан-3-ил, пропан-2-ил или трет-бутил.

12. Соединение по п.10, где указанный гетероцикл выбран из пиперидинила, пирролидинила, азетидинила и пиперазинила.

13. Соединение по п.10, где R^{14} представляет собой C_{1-6} алкокси, галогено, C_{1-6} алкил, карбоцикл, гетероцикл и $N,N-(C_{1-6}алкил)_2$ амино; где R^{14} возможно замещен по углероду одним или более R^{20} .

14. Соединение по п.10, где R^{15} представляет собой C_{1-4} алкил или карбоцикл; где R^{15} возможно замещен по углероду одним или более R^{27} .

15. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^8 представляет собой C_{1-4} алкил, и где R^8 может быть возможно замещен по углероду одним или более R^{27} .

16. Соединение по п.14, где R^{27} представляет собой гидрокси, галогено, этокси, метокси или фенил.

17. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^9 представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп.1 или 2, где один из R^9 представляет собой галогено, предпочтительно хлоро.

19. Соединение по п.1 или п.2, где

R^1 представляет собой группу $-R^5-R^6$;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 выбран из N, а другие три из X^1 , X^2 , X^3 или X^4 независимо выбраны из N или $C(R^9)$, при условии, что не более чем два из X^1 , X^2 , X^3 или X^4 выбраны из N;

R^2 представляет собой галогено;

R^3 представляет собой метил или 4-тетрагидропиранил;

R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, где указанный C_{1-3} алкил возможно замещен одним или более галогено;

R^5 выбран из $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ и $-SO_2N(R^{12})-$; где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила, и указанный алкил возможно замещен одним или более R^{13} , и r равно 2;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил или гетероцикл; где R^6 возможно замещен по углероду одним или более R^{14} ; и где, если указанный гетероцикл содержит группировку $-NH-$, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R^{15} ;

R^9 представляет собой водород или галогено;

R^{14} выбран из галогено, C_{1-6} алкила, карбоцикла, $N,N-(C_{1-6}алкил)_2$ амино, гетероцикла и C_{1-6} алкокси; где R^{14} возможно замещен по углероду одним или

более R²⁰;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил или карбоцикл; где R¹⁵ возможно замещен по углероду одним или более R²⁷; и

R²⁰ и R²⁷ независимо выбраны из галогено, метокси, этокси и фенила.

20. Соединение по п.1 или 2, где

R¹ представляет собой группу -R⁵-R⁶;

по меньшей мере один из X¹, X², X³ и X⁴ выбран из N, другие три из X¹, X², X³ или X⁴ независимо выбраны из N или C(R⁹), при условии, что не более чем два из X¹, X², X³ или X⁴ выбраны из N;

R² представляет собой галогено;

R³ представляет собой 4-тетрагидропиранил;

R⁴ представляет собой C₁₋₃алкил;

R⁵ представляет собой -C(O) или -S(O)_r- и -SO₂N(R¹²)-; и r равно 2;

R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил или гетероцикл; где, если указанный гетероцикл содержит группировку -NH-, то этот азот возможно замещен группой, выбранной из R¹⁵;

R⁹ представляет собой водород; и

R¹⁵ представляет собой C₁₋₄алкил.

21. Соединение, выбранное из:

5-фтор-N-[5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил]-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорида;

азетидин-1-ил-[3-хлор-5-[[5-фтор-4-[3-метил-2-(трифторметил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-ил]метанона гидрохлорида;

N-[5-хлор-6-(пиперидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-5-фтор-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорида;

N-[5-хлор-6-(пиперидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин гидрохлорида;

N-[5-хлор-6-(пиперидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-5-фтор-4-[1-метил-2-(трифторметил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорида и

N-[5-хлор-6-(пиперидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-5-фтор-4-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорида; или других их фармацевтически приемлемых солей или свободных оснований.

22. Соединение, выбранное из:

5-фтор-N-[6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин;

5-фтор-N-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин;

5-фтор-N-{6-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-3-ил}-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин;

N-[6-(азетидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-5-фтор-4-[2-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-5-ил]пиримидин-2-амин;

(6-этокси-пиридин-3-ил)-{5-фтор-4-[2-метил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-3Н-имидазол-4-ил]-пиримидин-2-ил}-амин;

{5-фтор-4-[2-метил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-3Н-имидазол-4-ил]-пиримидин-2-ил}-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-амин;

N-бутан-2-ил-5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]-N-пропил-пиридин-2-карбоксамида;

(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-[5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]

амино]пиридин-2-карбоксамид;

N-(3-диметиламино-2,2-диметил-пропил)-5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

(3,5-диметил-1-пиперидил)-[5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-ил]метанона;

метил-5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-карбоксилата;

азетидин-1-ил-[3-хлор-5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-ил]метанона;

[3-хлор-5-[[5-фтор-4-[3-(оксан-4-ил)-2-(трифторметил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона;

[3-хлор-5-[[5-фтор-4-[3-метил-2-(трифторметил)имидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона;

N-[6-(азетидин-1-илкарбонил)пиридин-3-ил]-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-5-фтор-N-{6-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-3-ил}пиримидин-2-амин;

N-[6-(азетидин-1-илкарбонил)-5-хлорпиридин-3-ил]-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

N-{5-хлор-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-3-ил}-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-5-фторпиримидин-2-амин;

{5-фтор-4-[2-метил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-3H-имидазол-4-ил]-пиримидин-2-ил}-[6-(пропан-2-илсульфонил)-пиридин-3-ил]-амин;

(6-этансульфонил-пиридин-3-ил)-{5-фтор-4-[2-метил-3-(тетрагидро-пиран-4-ил)-3H-имидазол-4-ил]-пиримидин-2-ил}-амин;

5-[[5-фтор-4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)-2,4-дигидроимидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-сульфонамид;

N,N-диметил-5-[[4-[2-метил-3-(оксан-4-ил)-2,4-дигидроимидазол-4-ил]пиримидин-2-ил]амино]пиридин-2-сульфонамид и

{5-фтор-4-[2-метил-3-(тетрагидропиран-4-ил)-3H-имидазол-4-ил]-пиримидин-2-ил}-[6-(4-метил-пиперазин-1-сульфонил)-пиридин-3-ил]-амин;

в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение по любому из пп.1 или 2 для применения в терапии.

24. Применение соединения по любому из пп.1 или 2 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения и/или лечения когнитивных расстройств, деменции, когнитивного дефицита при шизофрении (CDS), умеренного когнитивного нарушения (MCI), возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного ухудшения когнитивных функций (ARCD), когнитивного нарушения без деменции (CIND), деменции, ассоциированной с патологиями нейрофибриллярных клубочков, фронтотемпоральной деменции (FTD), фронтотемпоральной деменции паркинсоновского типа (FTDP), прогрессирующего супрануклеарного паралича (PSP), болезни Пика, болезни Ниманна-Пика, кортикобазальной дегенерации (CBD), травматического повреждения головного мозга (TBI), травматической энцефалопатии (dementia pugilistica), болезни Альцгеймера (AD), синдрома Дауна, сосудистой деменции, болезни Паркинсона (PD), постэнцефалического паркинсонизма, деменции с тельцами Леви, ВИЧ(вирус иммунодефицита человека)-ассоциированной деменции, болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза (ALS), заболеваний двигательных нейронов (MND), болезни Крейтцфельда-Якоба, прионных заболеваний, дефицита внимания (ADD), дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), аффективных расстройств, биполярного расстройства,

включая острую манию, биполярную депрессию, биполярное поддержание, больших депрессивных расстройств (MDD), включая депрессию, большую депрессию, стабилизацию настроения, шизоаффективных расстройств, включая шизофрению, дистимии, диабета типа I, диабета типа II, диабетической нейропатии, алопеции, воспалительных заболеваний или рака.

25. Применение соединения по любому из п.1 или 2 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения и/или лечения расстройств или состояний, связанных с костной системой, остеопороза, для увеличения формирования кости, для увеличения формирования губчатого вещества кости и/или формирования новой кости, для увеличения минеральной плотности кости, для снижения инцидентности перелома, для усиления заживления переломов у млекопитающих.

RU 2008148902 A

RU 2008148902 A