



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2012141536/04**, **15.03.2011**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.03.2010 US 61/314,932(43) Дата публикации заявки: **27.04.2014** Бюл. № 12(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **17.10.2012**(86) Заявка РСТ:
EP 2011/053826 (15.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/113802 (22.09.2011)Адрес для переписки:
**191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", И.И. Липатовой**

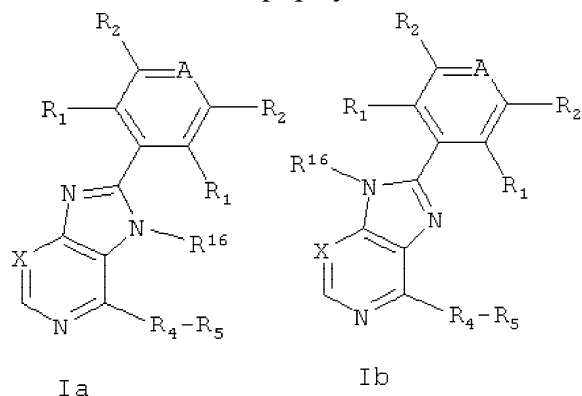
(71) Заявитель(и):

Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**ЛАЙ Инцзе (US),
ЛЯН Цзюнь (US),
МАГНУСОН Стивен Р. (US),
ЦУИ Вики Х. (US),
ЧЖАН Бижун (US),
РОБАРДЖ Кирк (US)**(54) **ИМИДАЗОПИРИДИНЫ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**(57) **Формула изобретения**

1. Соединения формул Ia-Ib:



их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли, где:

А представляет собой CR^3 или N;Х представляет собой CR^{15} или N;

R^1 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_4 циклоалкил, $-CF_3$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6C(O)R^7$ или $-NR^6R^7$, где оба R^1 не могут представлять собой атом водорода одновременно, и где алкил и

циклоалкил необязательно замещены атомом галогена, OR^6 , $-NR^6R^7$ или фенилом;

R^2 и R^3 независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, атом галогена, $-(C_0$ - C_3 алкил)CN, $-(C_0$ - C_3 алкил) OR^8 , $-(C_0$ - C_3 алкил)SR⁸, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR⁸R⁹, $-(C_0$ - C_3 алкил)CF₃, $-O(C_0$ - C_3 алкил)CF₃, $-(C_0$ - C_3 алкил)NO₂, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)R⁸, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)OR⁸, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)NR⁸R⁹, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR⁸C(O)R⁹, $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂R⁸, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR⁸S(O)₁₋₂R⁹, $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, $-(C_0$ - C_3 алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), $-(C_0$ - C_3 алкил)(3-6-членный гетероциклил), $-(C_0$ - C_3 алкил)(5-6-членный гетероарил) или $-(C_0$ - C_3 алкил)фенил, где R^2 и R^3 независимо необязательно замещены R^{10} ;

R^4 is $-NH_2$, $-NH-$, $-NR^6R^7$, $-NR^6C(O)-$, $-NR^6C(O)O-$, $-NR^6C(O)NR^7-$, $-NR^6S(O)_{1-2}-$ or $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7-$;

R^5 отсутствует, представляет собой атом водорода, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, фенил или 3-10-членный гетероциклил, где R^5 необязательно замещен R^{10} ;

R^6 и R^7 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_3 алкил или C_3 - C_4 циклоалкил, где алкил и циклоалкил независимо необязательно замещены атомом галогена, оксо, $-OR^{11}$ или $-NR^{11}R^{12}$; либо

R^6 и R^7 независимо взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного атомом галогена, оксо, $-NR^{11}R^{12}$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^8 и R^9 каждый независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_3 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 3-6-членный гетероциклил или 5-6-членный гетероарил, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил независимо необязательно замещены R^{10} ; либо

R^8 и R^9 независимо взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного атомом галогена, оксо, $-NR^{11}R^{12}$ или C_1 - C_3 алкилом;

R^{10} независимо представляет собой атом водорода, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, атом галогена, $-(C_0$ - C_3 алкил)CN, $-(C_0$ - C_3 алкил) OR^{11} , $-(C_0$ - C_3 алкил)SR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)CF₃, $-(C_0$ - C_3 алкил)NO₂, $-C=NH(OR^{11})$, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)R¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)OR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)OC(O)R¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)OC(O)OR¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹C(O)R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹C(O)OR¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)OC(O)NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂R¹¹, $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹¹S(O)₁₋₂R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂NR¹¹R¹², $-(C_0$ - C_3 алкил)(C₃-C₈ циклоалкил), $-(C_0$ - C_3 алкил)(3-10-членный гетероциклил), $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)(3-10-членный гетероциклил) или $-(C_0$ - C_3 алкил)фенил, где R^{10} независимо необязательно замещен атомом галогена, оксо, $-CF_3$, $-(C_0$ - C_3 алкил) OR^{13} , $-(C_0$ - C_3 алкил)NR¹³R¹⁴, $-(C_0$ - C_3 алкил)C(O)R¹³, $-(C_0$ - C_3 алкил)S(O)₁₋₂R¹³, 3-10-членным гетероциклилом или C_1 - C_3 алкилом, необязательно замещенным оксо, атомом галогена, $-NR^{13}R^{14}$ или $-OR^{13}$.

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 алкил или $-(C_0$ - C_3 алкил)фенил, где алкил и фенил независимо необязательно замещены атомом галогена, оксо, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_3 алкилом, $-(C_0$ - C_3 алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), $-(C_0$ - C_3 алкил)фенилом, $-(C_0$ - C_3 алкил)(3-6-членный гетероциклил) или $-(C_0$ - C_3 алкил)(5-6-членный гетероарил); либо

R^{11} и R^{12} взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного атомом галогена, оксо, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴ или C₁-C₃ алкилом;

R^{13} и R^{14} независимо представляют собой атом водорода, C₁-C₆ алкил, OH или O(C₁-C₆ алкил), где алкил необязательно замещен атомом галогена, -NH₂, -N(CH₃)₂ или оксо; либо

R^{13} и R^{14} взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного атомом галогена, оксо, -NH₂, -N(CH₃)₂ или C₁-C₃ алкилом;

R^{15} представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -(C₀-C₃ алкил)CN, -(C₀-C₃ алкил)OR¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)SR¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)CF₃, -O(C₀-C₃ алкил)CF₃, -(C₀-C₃ алкил)NO₂, -(C₀-C₃ алкил)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), -(C₀-C₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл), -(C₀-C₃ алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃ алкил)фенил, где R^{15} необязательно замещен R^{10} ;

R^{16} представляет собой атом водорода, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, -(C₀-C₃ алкил)CN, -(C₁-C₃ алкил)OR¹⁸, -(C₁-C₃ алкил)SR¹⁸, -(C₁-C₃ алкил)NR¹⁸R¹⁹, -(C₁-C₃ алкил)CF₃, -O(C₁-C₃ алкил)CF₃, -(C₂-C₃ алкил)NO₂, -(C₀-C₃ алкил)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)C(=NR¹⁸)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃ алкил)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ алкил)(C₃-C₆ циклоалкил), -(C₀-C₃ алкил)(3-6-членный гетероцикл), -(C₀-C₃ алкил)(5-6-членный гетероарил) или -(C₀-C₃ алкил)фенил, где R^{16} необязательно замещен R^{10} ;

R^{18} и R^{19} независимо представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный атомом галогена, оксо, CN, -OR²⁰, -SR²⁰ или -NR²⁰R²¹; либо

R^{18} и R^{19} взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного атомом галогена, оксо, C₁-C₃ алкилом, CN, -OR²⁰, -SR²⁰ или -NR²⁰R²¹; и

R^{20} и R^{21} независимо представляют собой атом водорода или C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный оксо, атомом галогена, -OH или -NH₂,

при условии, что формулы Ia-Ib включают соединения, отличающиеся от:

2-(6-амино-7H-пурин-8-ил)фенола;

2-(2-фтор-3-метоксифенил)-N-(пиридин-4-илметил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин;

8-(2,4-дихлорфенил)-7H-пурин-6-амин;

2-(2,5-диметоксифенил)-N-метил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин;

8-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-7H-пурин-6-амин; и

8-орто-толуил-7H-пурин-6-амин.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой CR³, и Х представляет собой CR¹⁵.

3. Соединение по п.1, где А представляет собой CR³, и Х представляет собой N.

4. Соединение по п.1, где R^1 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкил, -CF₃, -OR⁶, -SR⁶, -OCF₃, -NO₂ или -NR⁶R⁷, где оба R^1 не могут представлять собой атом водорода одновременно, и где алкил необязательно замещен

атомом галогена, OR^6 или $-NR^6R^7$.

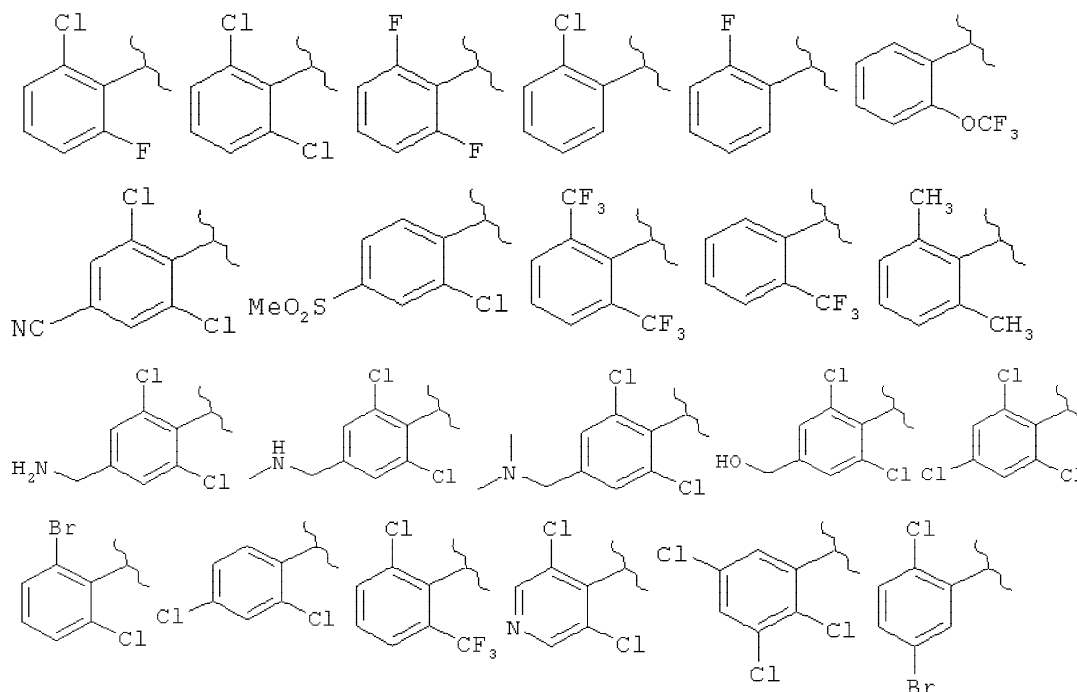
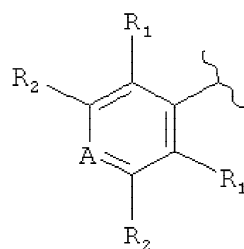
5. Соединение по п.1, где один R^1 представляет собой атом галогена, а другой R^1 представляет собой атом водорода, атом галогена, C_1-C_3 алкил, C_3-C_4 циклоалкил, $-CF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_3 \text{ алкил})$, $-SH$, $-S(C_1-C_3 \text{ алкил})$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHC(O)R^7$ или $-NR^6R^7$, где алкил и циклоалкил необязательно замещены атомом галогена, OR^8 , $-NR^8R^9$ или фенилом.

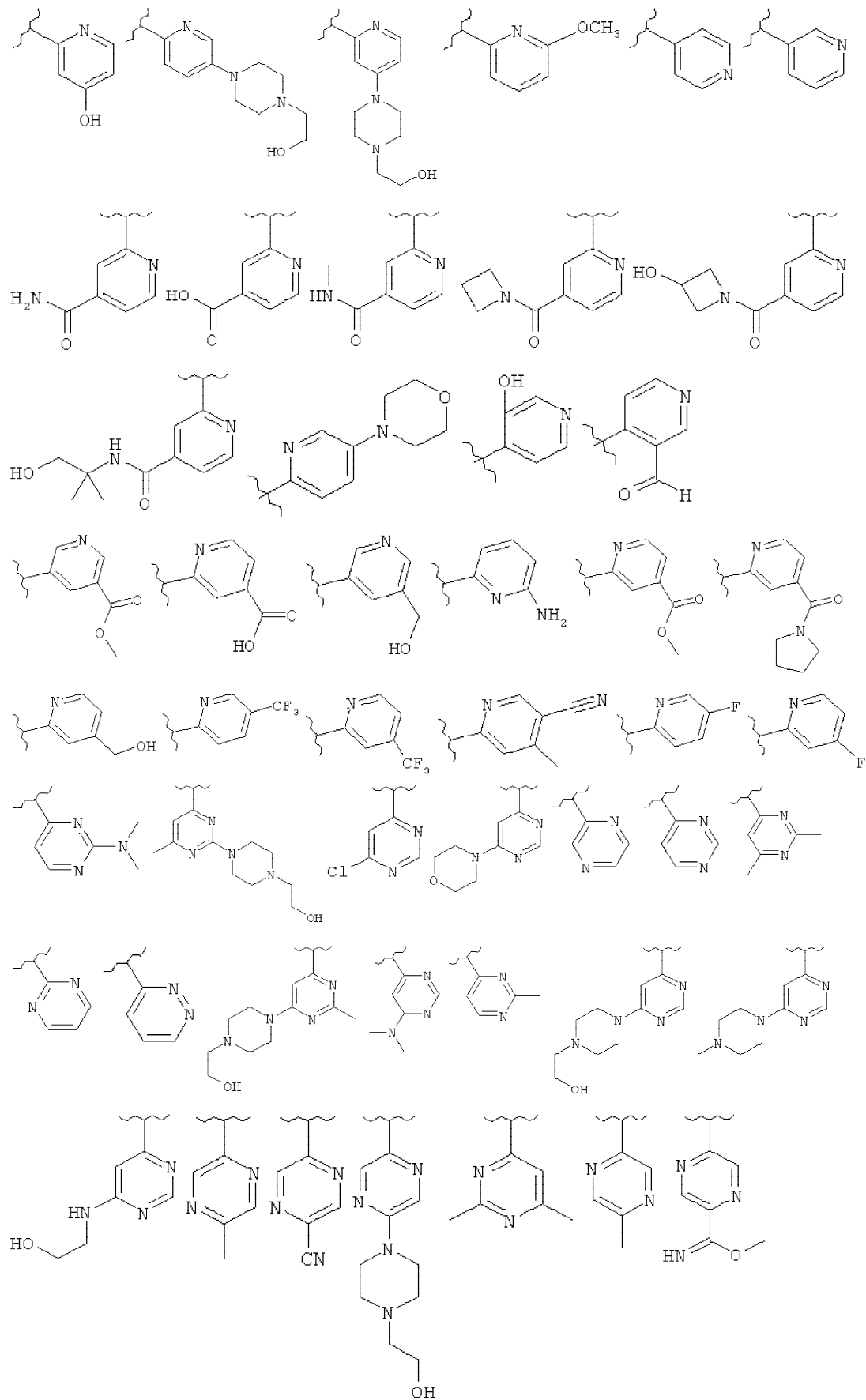
6. Соединение по п.1, где R^2 независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный R^{10} . В некоторых формах осуществления R^2 независимо представляет собой F, Cl, Br, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ или $-CH_2$ морфолинил..

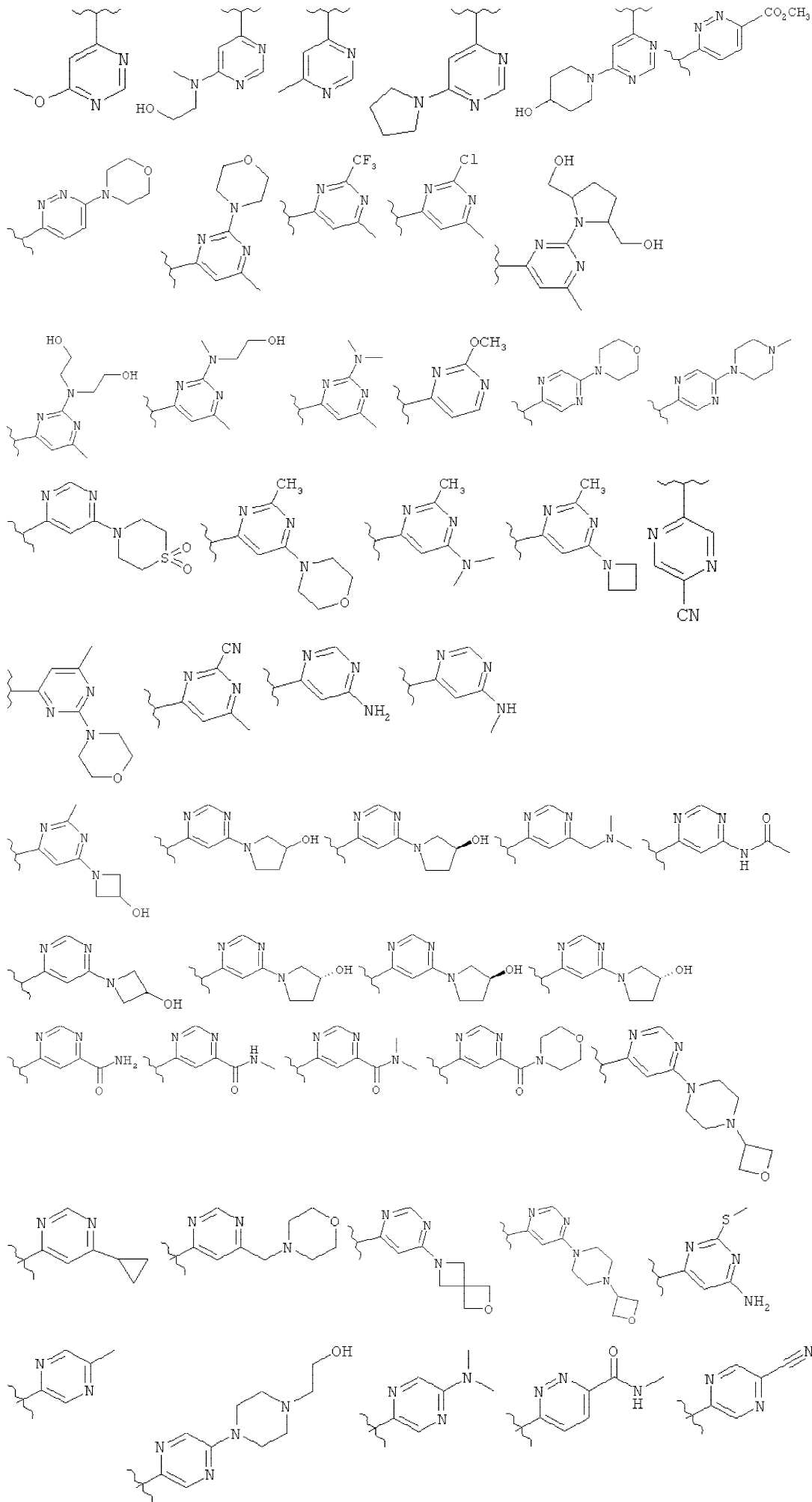
7. Соединение по п.1, где A представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой атом водорода, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, атом галогена, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})OR^8$, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})SR^8$, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})C(O)NR^8R^9$, $-(C_0-C_3 \text{ алкил})S(O)_{1-2}R^8$ или $-(C_0-C_3 \text{ алкил})(3-6\text{-членный гетероцикл})$, где R^3 независимо необязательно замещен R^{10} .

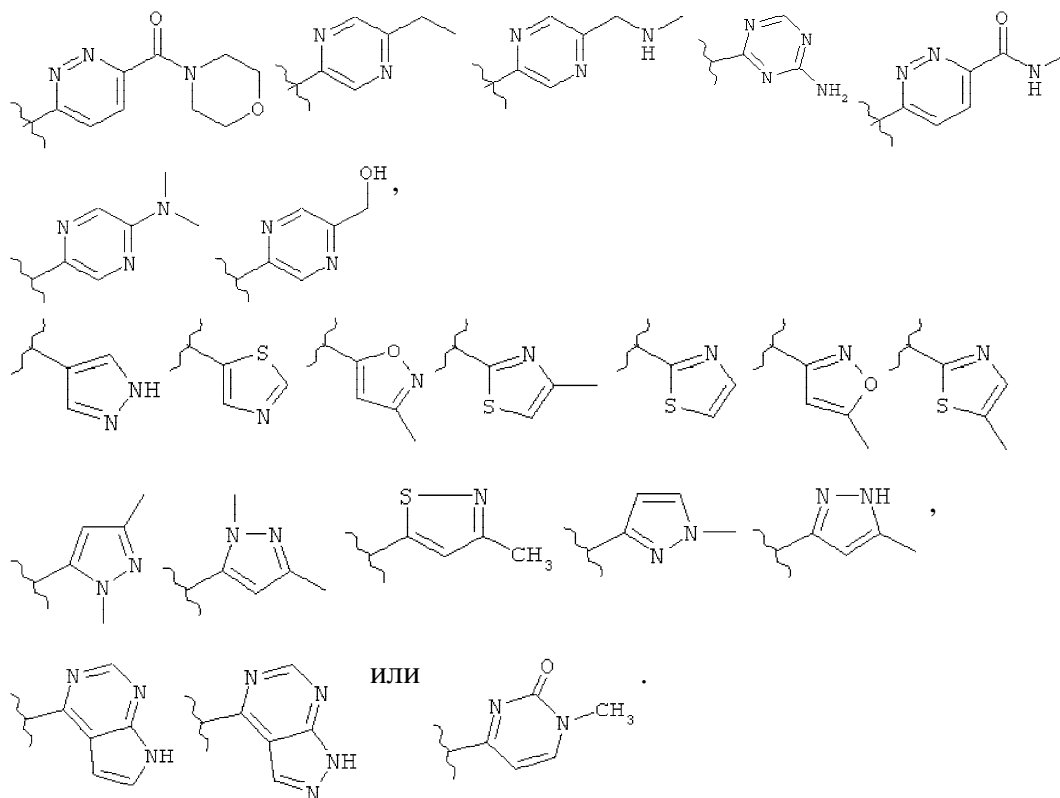
8. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой атом водорода, Cl, F, Br, $-CH_3$, ацетиленил, $-NH_2$, $-CN$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$ или $-CH_2$ морфолинил.

9. Соединение по п.1, где часть формулы I, имеющая структуру:









13. Соединение по п.1, где А представляет собой CR^3 ; Х представляет собой CH; R^1 независимо представляет собой атом водорода, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, Cl, Br или F, где оба R^1 не могут представлять собой атом водорода одновременно; R^2 представляет собой атом водорода, Cl или F; R^3 представляет собой атом водорода или $-CN$; R^4 представляет собой $-NH-$, $NHC(O)-$, $NHC(O)NH-$ или $NHC(O)O-$; и R^5 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный атомом галогена, или пиримидинил, пиридинил, пиридазинил или пиразинил, необязательно замещенный R^{10} .

14. Соединение по п.1, выбранное из соединения примеров 1-472.

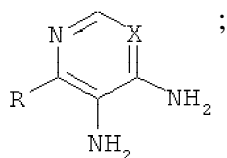
15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или растворитель.

16. Соединение по любому из пп.1-14 для применения в терапии.

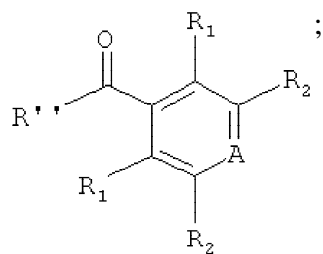
17. Соединение по любому из пп.1-14 для применения при лечении воспалительного заболевания.

18. Соединение по любому из пп.1-14 для применения при лечении псориаза или воспалительного кишечного заболевания.

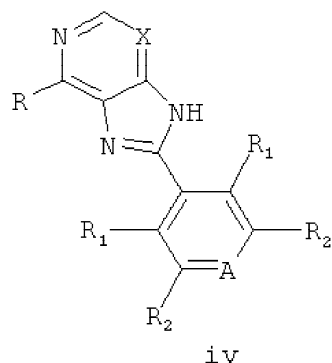
19. Способ получения соединения по любому из пп.1-14, включающий (а) взаимодействие соединения формулы:



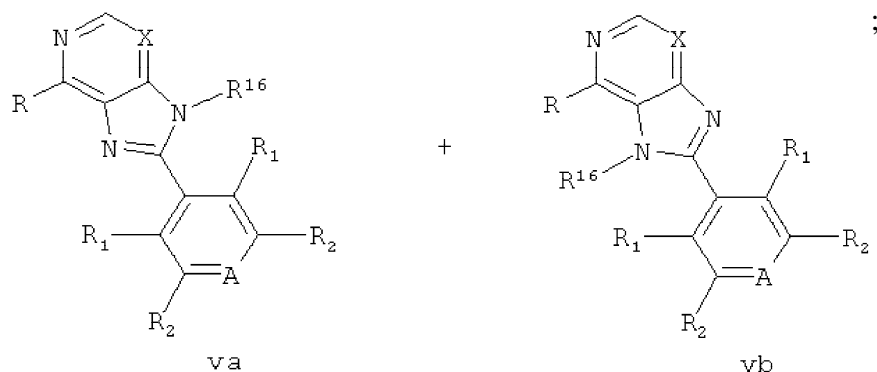
где R представляет собой атом галогена или уходящую группу, с соединением формулы:



где R'' представляет собой атом галогена или уходящую группу, с получением соединения формулы iv:



20. Способ по п.19, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы iv с соединением формулы Lv-R¹⁶, где Lv представляет собой уходящую группу, с образованием соединений формул va-vb:



21. Способ по п.20, дополнительно включающий взаимодействие соединений формул va-vb с соединением формулы R⁴-R⁵ с образованием соединений формул Ia-Ib.

НЕ9А Изменение адреса для переписки с заявителем

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-ПАТЕНТ"

Дата публикации: 27.04.2014