

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014111321/04, 07.09.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.09.2011 EP 11180929.9

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2015 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.04.2014(86) Заявка РСТ:
EP 2012/067469 (07.09.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/037703 (21.03.2013)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, пат.пов.
М.В.Хмаре

(71) Заявитель(и):

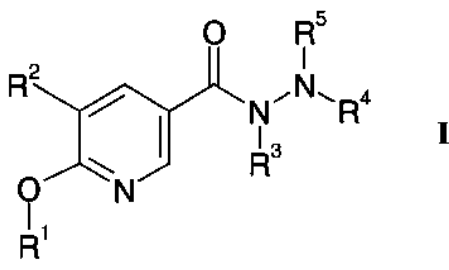
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

**ГРЕТЕР Уве (DE),
ХЕБАЙЗЕН Пауль (CH),
МОР Петер (CH),
РИКЛЕН Фабьенн (FR),
РЁФЕР Штефан (DE)**(54) **ГИДРАЗИДЫ 3-ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ АГЕНТОВ,
ПОВЫШАЮЩИХ СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы



где

 R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-7} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-7} -алкила,гидрокси- C_{1-7} -алкила, C_{1-7} -алкокси- C_{1-7} -алкила игалоген- C_{1-7} -алкила; R^2 выбран из группы, состоящей из

фенила, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила, галоген- C₁₋₇-алкокси, amino, азидо и циано,

C₃₋₇-циклоалкила,

фурила и

гетероциклила, имеющего 3-7 атомов в кольце, включающих один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, и который не замещен или замещен C₁₋₇-алкоксикарбонильной группой;

R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил;

или R³ и R⁴ представляют собой -(CH₂)₃- и вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода,

галоген-C₁₋₇-алкила, гидроксил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкоксикарбонила, фенила, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила и циано,

гетероарила, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила,

галогена и галоген-C₁₋₇-алкила; и

гетероарил-C₁₋₇-алкила, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена и галоген-C₁₋₇-алкила;

или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом или группу, выбранные из азота, кислорода, серы, сульфинила и сульфонилла,

при этом указанное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁₋₇-алкила, гидрокси, оксо, гидроксил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкоксил-C₁₋₇-алкила, гетероциклил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкилкарбонила и C₁₋₇-алкилсульфонилла;

или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения формулы I по п. 1, где R¹ выбран из группы, состоящей из C₃₋₇-циклоалкила, C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₇-алкила и галоген-C₁₋₇-алкила.

3. Соединения формулы I по п. 1, где R² представляет собой фенил, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила, галоген-C₁₋₇-алкокси, amino, азидо и циано, или R² представляет собой C₃₋₇-циклоалкил.

4. Соединения формулы I по п. 3, где R² представляет собой фенил, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из водорода, C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила, галоген-C₁₋₇-алкокси, amino, азидо и циано.

5. Соединения формулы I по п. 3, где R² представляет собой C₃₋₇-циклоалкил.

6. Соединения формулы I по п. 1, где R² представляет собой гетероциклил, имеющий 3-7 атомов в кольце, включающих один, два или три гетероатома, выбранных из N, O

и S, и который не замещен или замещен C₁₋₇-алкоксикарбонильной группой.

7. Соединения формулы I по п. 1, где R³ представляет собой водород.

8. Соединения формулы I по п. 1, где R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом или группу, выбранные из азота, кислорода, серы, сульфонила и сульфонила, при этом указанное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁₋₇-алкила, гидрокси, оксо, гидрокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила, гетероциклил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкилкарбонила и C₁₋₇-алкилсульфонила.

9. Соединения формулы I по п.1, где R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, оксазолидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила и 1,1-диоксидо-4-тиоморфолинила, при этом указанное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁₋₇-алкила, гидрокси, оксо, гидрокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила, гетероциклил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкилкарбонила и C₁₋₇-алкилсульфонила.

10. Соединения формулы I по п. 9, где R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из пиперидинила и пиперазинила, которое замещено гидрокси и гидрокси-C₁₋₇-алкилом.

11. Соединения формулы I по п. 1, где

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил, и

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галоген-C₁₋₇-алкила, гидрокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкоксикарбонила, фенила, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила и циано,

гетероарила, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена и галоген-C₁₋₇-алкила, и

гетероарил-C₁₋₇-алкила, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена и галоген-C₁₋₇-алкила.

12. Соединения формулы I по п. 11, где R⁴ представляет собой водород или метил, и R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галоген-C₁₋₇-алкила, гидрокси-C₁₋₇-алкила, фенила, 4-фторфенила, пиридин-4-илметила и 6-хлорпиридазин-3-ила.

13. Соединения формулы I по п. 1, где

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила,

C₃₋₇-циклоалкила,

C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₇-алкила,

гидрокси-C₁₋₇-алкила,

C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила и
галоген-C₁₋₇-алкила;

R² представляет собой фенил, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, галогена, галоген-C₁₋₇-алкила, галоген-C₁₋₇-алкокси, амина, азидо и циано, или C₃₋₇-циклоалкил;

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₇-алкил,

или R³ и R⁴ представляют собой -(CH₂)₃- и вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо,

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галоген-C₁₋₇-алкила, гидроксил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкоксикарбонила, фенила, который не замещен или замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена и галоген-C₁₋₇-алкила, и гетероарила, который не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₇-алкила, галогена и галоген-C₁₋₇-алкила;

или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, возможно содержащее дополнительный гетероатом или группу, выбранные из азота, кислорода, серы, сульфонила и сульфонил, при этом указанное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁₋₇-алкила, гидрокси, гидрокси-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, C₁₋₇-алкокси-C₁₋₇-алкила, гетероциклил-C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкилкарбонила и C₁₋₇-алкилсульфонил;

или их фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединения формулы I по п. 1, выбранные из группы, состоящей из

5-(4-хлорфенил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-N'-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,

5-(4-хлорфенил)-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(1,1-диоксидо-4-тиоморфолинил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-3-пиридинкарбоксамид,

трет-бутил-2-[(5-(4-хлорфенил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинил)карбонил]-пирозолидин-1-карбоксилата,

5-(4-хлорфенил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-3-пиридинкарбоновой кислоты N'-метил-N'-фенил-гидразида,

5-(4-хлорфенил)-N-(4-гидроксиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамид,

5-(4-хлорфенил)-N-(5-(морфолинометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамид,

5-(4-хлорфенил)-N'-(6-хлорпиридазин-3-ил)-N'-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,

5-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметоксид)-N-(4-гидроксиперидин-1-ил)-3-

пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-6-циклобутокси-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-циклогексил-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-циклопентил-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-циклопентил-N-(2-оксопирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 N'-(6-хлорпиридазин-3-ил)-5-циклопентил-N'-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 (3)-5-циклопентил-N-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-циклопентил-N'-метил-N'-фенил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоновой
 кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-циклогексил-N'-метил-N'-фенил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоновой
 кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-(пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,
 N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-5-циклогексил-N'-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N'-(3-гидроксипропил)-N'-метил-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-
 пиридинкарбоксамида,
 5-циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенил-
 гидразида,
 5-циклопропил-N-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-
 никотинамида,
 5-циклопропил-N-морфолин-4-ил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотинамида,
 5-циклопропил-N-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-
 никотинамида,
 5-циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-
 N'-метил-гидразида,
 5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-метил-
 N'-фенил-гидразида,
 5-(4-циано-фенил)-N-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-
 никотинамида,
 5-(4-циано-фенил)-N-морфолин-4-ил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотинамида,

5-(4-циано-фенил)-N-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперидин-1-ил]-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотинамида,

5-[4-(2-гидрокси-этил)-пиперидин-1-илкарбамоил]-2-(2,2,2-трифтор-этоксид)-3',4',5',6'-тетрагидро-2'-Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира,

5-[N'-(4-фторфенил)-N'-метил-гидразинокарбонил]-2-(2,2,2-трифтор-этоксид)-3',4',5',6'-тетрагидро-2,Н-[3,4']бипиридинил-1'-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира,

5-циклопропил-6-циклопропилметокси-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-N'-метил-гидразида,

5-циклопропил-6-циклопропилметокси-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-N'-метил-гидразида,

5-циклопропил-6-циклопропилметокси-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенил-гидразида,

5-циклопропил-N-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотинамида,

5-циклопропил-6-циклопропилметокси-N-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-никотинамида,

циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-пиридин-4-илметил-гидразида,

циклобутокси-5-циклопропил-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-N'-метил-гидразида,

6-циклобутокси-5-фуран-2-ил-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-гидразида, циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-пиридин-4-ил-гидразида,

циклобутокси-5-фуран-2-ил-N-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-никотинамида,

6-циклобутокси-5-фуран-2-ил-никотиновой кислоты N'-(6-хлор-пиридазин-3-ил)-N'-метил-гидразида,

6-циклобутокси-5-фуран-2-ил-никотиновой кислоты N'-метил-N'-пиридин-4-ил-гидразида,

5-циклопропил-6-циклопропилметокси-никотиновой кислоты N'-(4-циано-фенил)-N'-метил-гидразида,

циклопропил-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-(4-циано-фенил)-N'-метил-гидразида,

циклобутокси-5-циклопропил-никотиновой кислоты N'-(4-циано-фенил)-N'-метил-гидразида,

5-(3-фторфенил)-6-(2,2,2-трифтор-этоксид)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенил-гидразида,

или их фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединения формулы I по п. 1, выбранные из группы, состоящей из:

5-(4-хлорфенил)-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,

5-(4-хлорфенил)-6-циклобутокси-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-пиридинкарбоксамида,

5-циклогексил-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,

5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-пиридинкарбоксамида,

или их фармацевтически приемлемые соли.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I по любому из пп. 1-15 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в лечении и/или

профилактике заболеваний, которые можно лечить агентами, повышающими содержание холестерина HDL (липопротеинов высокой плотности), в частности, атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфалипопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, ангиопластический рестеноз, гипертензия и сосудистые осложнения диабета, для регулирования гликемического контроля, ожирения или эндотоксикоза.

18. Соединения формулы I по любому из пп. 1-15 для применения в качестве лекарственного средства.

19. Соединения формулы I по любому из пп. 1-15 для применения в лечении и/или профилактике атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфалипопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, ангиопластический рестеноз, гипертензия и сосудистые осложнения диабета, для регулирования гликемического контроля, ожирения или эндотоксикоза.

20. Способ лечения и/или профилактики заболеваний, которые можно лечить агентами, повышающими содержание HDL-холестерина, включающий введение соединения формулы I по любому из пп. 1-15 человеку или животному.

21. Применение соединений формулы I по любому из пп. 1-15 для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики атеросклероза, заболевания периферических сосудов, дислипидемии, гипербеталипопротеинемии, гипоальфалипопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, ангиопластический рестеноз, гипертензия и сосудистые осложнения диабета, для регулирования гликемического контроля, ожирения или эндотоксикоза, в частности, для лечения и/или профилактики дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.