



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 ЕР 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:
ЕР 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.пov.
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 Фабьен (FR),
РЁФЕР Штефан (DE)

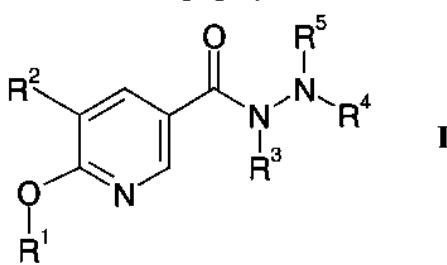
A

RU 2014 111 321

(54) ГИДРАЗИДЫ 3-ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ АГЕНТОВ,
ПОВЫШАЮЩИХ СОДЕРЖАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы



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 выбран из группы, состоящей из

RU 2014 111 321

A

R U 2014111321 A

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, амино, 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 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;

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, амино, 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, амино, 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 гетероциклик, имеющий 3-7 атомов в кольце, включающих один, два или три гетероатома, выбранных из N, O

и S, 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, сульфинала 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, гетероциклик-С₁₋₇-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, гетероциклик-С₁₋₇-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, амино, 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, сульфенила и сульфонила, 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-алкилсульфонила;

или их фармацевтически приемлемые соли.

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

5-(4-хлорфенил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-N'-(2,2,2-трифторметил)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,

5-(4-хлорфенил)-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,

5-(4-хлорфенил)-N-(1,1-диокси-4-тиоморфолинил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,

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

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

5-(4-хлорфенил)-N-(4-гидроксипиридин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,

5-(4-хлорфенил)-N-(5-(морфолинометил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,

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

5-(4-хлор-3-фторметил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,

5-(4-хлорфенил)-6-(циклогексилметокси)-N-(4-гидроксипиридин-1-ил)-3-

пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-6-цикlobутокси-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-циклогексил-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(метилсульфонил)пiperазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-цикlopентил-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-цикlopентил-N-(2-оксопирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 N'-(6-хлорпиридазин-3-ил)-5-цикlopентил-N'-метил-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 (3)-5-цикlopентил-N-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-цикlopентил-N'-метил-N'-фенил-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-морфолино-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-циклогексил-N'-метил-N'-фенил-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-(пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-5-циклогексил-N'-метил-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-циклогексил-N-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пiperазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пiperазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-(гидроксиметил)пiperидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-(4-хлорфенил)-N'- (3-гидроксипропил)-N'-метил-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоновой кислоты гидразида,
 5-(4-хлорфенил)-N- (3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-3-пиридинкарбоксамида,
 5-цикlopропил-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенилгидразида,
 5-цикlopропил-N-(1,1-диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотинамида,
 5-цикlopропил-N-морфолин-4-ил-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотинамида,
 5-цикlopропил-N-((S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотинамида,
 5-цикlopропил-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-N'-метил-гидразида,
 5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенил-гидразида,
 5-(4-циано-фенил)-N-(4-гидрокси-пiperидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотинамида,
 5-(4-циано-фенил)-N-морфолин-4-ил-6-(2,2,2-трифторметокси)-никотинамида,

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

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

5-циклогексил-6-циклогексилметокси-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-N'-метил-гидразида,

5-циклогексил-6-циклогексилметокси-никотиновой кислоты N'-метил-N'-фенил-гидразида,

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

5-циклогексил-6-циклогексилметокси-N-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолин-4-ил)-никотинамида,

циклогексил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-никотиновой кислоты N'-пиридин-4-илметил-гидразида,

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

6-циклогексил-5-фуран-2-ил-никотиновой кислоты N'-(4-фтор-фенил)-гидразида,

циклогексил-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-никотиновой кислоты N'-метил-N'-пиридин-4-ил-гидразида,

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

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

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

5-циклогексил-6-циклогексилметокси-никотиновой кислоты N'-(4-циано-фенил)-N'-метил-гидразида,

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

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

5-(3-фторфенил)-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-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-трифторэтокси)-3-пиридинкарбоксамида,

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

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

5-(4-хлорфенил)-N-(4-(2-гидроксиэтил)пiperазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)-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 адьювант.

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, гипоальфаlipопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, аngиопластический 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, гипоальфаlipопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, аngиопластический 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, гипоальфаlipопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, семейной гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, ишемия, сердечная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, реперфузионная травма, аngiопластический 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.