

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012114718/04, 28.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.09.2009 US 61/246,642

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

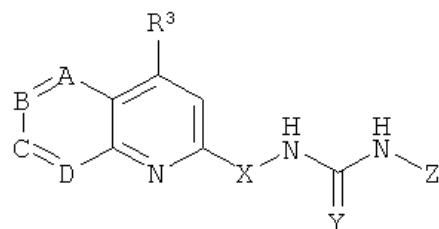
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/050486 (28.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/041287 (07.04.2011)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"(71) Заявитель(и):
Аллерган, Инк. (US)(72) Автор(ы):
ФАНГ Венкуй Кен (US),
ВАНГ Лиминг (US),
КОРПУЗ Эвелин Г. (US),
ЧОУ Кен (US),
ИМ Вха Бин (US)

A

(54) ПИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННОГО КОЛЬЦА КАК ПОДТИП-СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТА-2 (S1P2)

(57) Формула изобретения

1. Соединения, представленные, формулой I, содержащие антагонист биологической активности рецептора сфингозин-1-фосфата:



где А является прямой связью или (CR) и В, С и D независимо выбраны из группы, состоящей из (CR) и N, где R является H или алкилом, при условии, однако, что не все из В, С и D являются N и если А прямой связью, D является (CR);

R³ выбрано из группы, состоящей из алкила:Х выбрано из группы, состоящей из O, NR⁴ и CR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила,

Y выбрано из группы, состоящей из O или S,

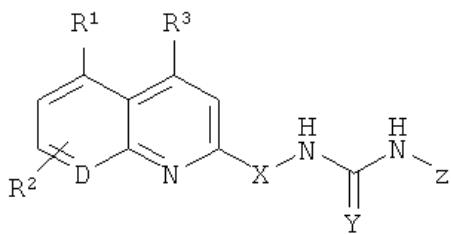
и Z является замещенное ариловое кольцо.

2. Соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль

A
8 1 4 7 1 8

U

R U 2 0 1 2 1 1 4 7 1 8 A



где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

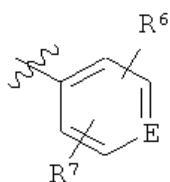
D является CR или N ;

R является H или алкилом;

X является O , NR^4 , CR^4R^5 , где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, например, низшего алкила и может иметь от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксилом, F , Br , I , нитрилом и трифторметилом;

Y является S O или S ,

Z является замещенным ариловым кольцом, имеющим такую структуру:



где R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила и может включать от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксилом, галогеном, нитрилом и трифторметилом; и

E является N или CR .

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R^1 , R^2 и R^3 является независимо H , галогеном, метилом или изопропилом;

X является NR^4 ;

R^4 является H ;

Y является O ;

R^6 и R^7 независимо является H или хлором;

E является N или CR ; и

R является H .

4. Соединение по п. 2 , отличающееся тем, что вышеуказанное соединение выбрано из группы, состоящей из N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4-метил-1,8-нафтиридин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4-изопропил-1,8-нафтиридин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4-изопропил-5,8-диметилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4-изопропилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

N -(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-(4,8-диметилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

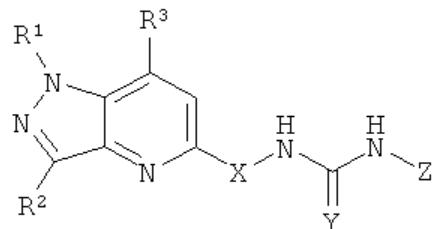
N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4,8-диметилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида,

N -(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-(4-метилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида и

N -(3,5-дихлорфенил)-2-(4,5,8-триметилхинолин-2-ил) гидразинкарбоксамида.

5. Соединение, представленное формулой III, или его фармацевтически приемлемая

соль:



где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

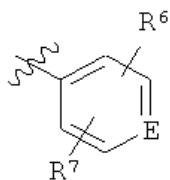
R^3 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

Х является O, NR^4 , CR^4R^5 , где R^4 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, например, низшего алкила, и может иметь от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксидом, F, Br, I, нитрилом и трифторметилом;

Y является O или S,

R является H, метокси или алкилом;

Z является замещенным ариловым кольцом, имеющим такую структуру:



где R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, и может включать от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксидом, галогеном, нитрилом и трифторметилом ; и

E является N или CR.

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что R^1 , R^2 и R^3 независимо являются метилом или изопропилом;

X является NR^4 или CR^4R^5 ;

R^4 является H;

R^5 является H;

Y является O;

R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из алкила и может включать 1-5 атомов карбонов, метокси, этокси, хлор или трихлорметил;

E является N или CR; и

R является H или метокси.

7. Соединение по п.5, отличающееся тем, что вышеуказанное соединение выбрано из группы, состоящей из

N-(3,5-дихлорфенил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,

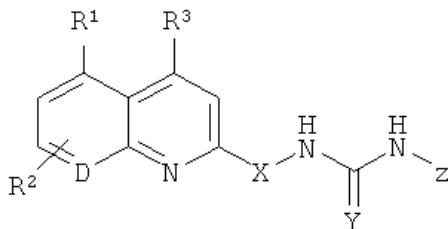
N-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)метил)мочевины,

N-(2-бутил-6-хлорпиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,

N-(2-хлор-6-этоксилидин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1H-пиразоло[4,3-b]

пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 1-(3,5-дихлорфенил)-3-((1,3,7-триметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины,
 N-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 N-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 N-(3-хлор-5-метоксиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 1-(2,6-дихлорфенил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевина,
 1-(2-хлор-6-метоксиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины,
 N-(2-хлор-6-пропилпиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 1-(2-хлор-6-пропилпиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины,
 -(2-хлор-6-этоксиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины,
 1-(2-хлор-6-пропоксиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины
 N-(2-хлор-6-пропоксиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 N-(2-бутокси-6-хлорпиридин-4-ил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида,
 1-(2-бутокси-6-хлорпиридин-4-ил)-3-((7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)мочевины,
 N-этоксиридин-4-ил)-2-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида и
 N-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-2-(7-изопропил-1,3-диметил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)гидразинкарбоксамида.

8. Способ лечения или профилактики заболеваний и состояний из группы, состоящей из глазных заболеваний; системный сосудистых барьерных заболеваний; аллергий и других воспалительных заболеваний; сердечных заболеваний или состояний; фиброза; болей и ран, что включает введение пациентам требующим лечения, соединения по п 2, представленной общей формулой II



где R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

D является CR или N;

R является H или алкилом;

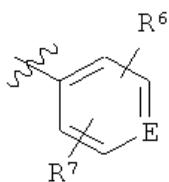
X является O, NR⁴, CR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из

Н и алкила, например, низшего алкила, и может иметь от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксилом, F, Br, I, нитрилом и трифторметилом;

Y является О или S;

R является H, метокси или алкилом;

Z является замещенным ариловым кольцом, имеющим такую структуру:

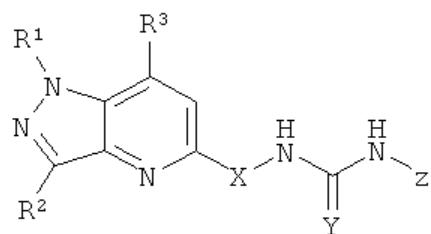


где R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, и может включать от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксилом, галогеном, нитрилом и трифторметилом;

E является N или CR.

9. Фармацевтическая композиция, используемая при лечении или профилактике заболеваний и состояний, выбранных из группы, состоящей из глазных заболеваний; системных сосудистых барьерных заболеваний; аллергий и других воспалительных заболеваний; сердечных заболеваний или состояний; фиброза; болей и ран, что предусматривает введение соединения в соответствии с п.2 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

10. Способ лечения млекопитающих от заболеваний, выбранных из группы, состоящей из глазных заболеваний; системный сосудистых барьерных заболеваний; аллергий и других воспалительных заболеваний; сердечных заболеваний или состояний; фиброза; болей и ран, что включает введение пациентам, требующим лечения, соединения, представленного общей формулой III:



где R¹ и R² независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкил, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

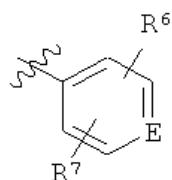
R³ независимо выбран из группы, состоящей из алкила, метокси, гидроксила, галогена, нитрила и трифторметила;

X является O, NR⁴, CR⁴R⁵, где R⁴ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из H и алкила, например, низшего алкила, и может иметь от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепью, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксилом, F, Br, I, нитрилом и трифторметилом;

Y является О или S;

R является H, метокси или алкилом;

Z является замещенным ариловым кольцом, имеющим такую структуру:



где R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, и может включать от 1 до 10 углеродов, и может быть циклической или разветвленной алкиловой цепь, имеющей от 3 до 10 углеродов, метокси, гидроксил, галоген, нитрил, трифторметил и карбокси; и

Е является N или CR.

11. Фармацевтическая композиция для использования при лечении или профилактике заболеваний и состояний, выбранных из группы, состоящей из глазных заболеваний; системных сосудистых барьерных заболеваний; аллергий и других воспалительных заболеваний; сердечных заболеваний или состояний; фиброза; болей и ран, что предусматривает введение соединения в соответствии с пунктом 5 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.