

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016150410, 22.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.05.2014 US 62/003,693

(43) Дата публикации заявки: 28.06.2018 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.12.2016(86) Заявка РСТ:
US 2015/032091 (22.05.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/183709 (03.12.2015)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)(72) Автор(ы):
ЛЮ Вэйго (US),
ЭДМОНДСОН Скотт Д. (US),
ГО Чжуянь (US),
МЕРЦ Эрик (US),
ОГАВА Энтони К. (US),
СО Сунг-Сау (US),
СУНЬ Ванъин (US),
БРОКАНЬЕР Линда Л. (US),
АЛИ Амджад (US),
КУАН Жунцзе (US),
У Хэпин (US)

A

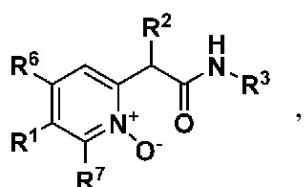
2016150410

R U 2 0 1 6 1 5 0 4 1 0

(54) ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА XIA

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы:



где R¹ представляют собой арил, гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероалкил, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R⁴, OR⁴, (C=O)R⁴, (C=O)OR⁴, NR⁴R⁵, (C₁₋₃алкил)NR⁴R⁵, NH(C=O)R⁴, NH(C=O)OR⁴, C(NH)NR⁴R⁵, C₃₋₆циклоалкила и C₃₋₆гетероарила (который необязательно замещен гало, циано, (C=O)NR⁴R⁵ или R⁴);

R² представляет собой водород, гидрокси или CH(R^{2a})(R^{2b});R^{2a} представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆арил, C₁₋₆гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или

C_{3-6} -гетероалкил, где указанная алкильная группа, необязательно замещена одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, гидрокси и циано, и где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R^4 и OR^4 ;

R^{2b} представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, гидрокси и циано;

R^3 представляют собой арил, гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или гетероалкил, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R^4 , OR^4 , $(C=O)R^4$, $(C=O)OR^4$, NR^4R^5 , $NH(C=O)R^4$, $NH(C=O)OR^4$, $C(NH)NR^4R^5$ и гетероарила;

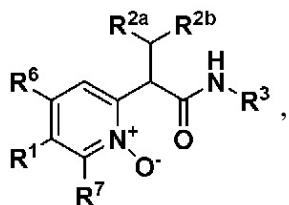
R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гало и гидрокси;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гало и гидрокси;

R^6 представляет собой водород, циано, гало, R^4 или OR^4 ;

R^7 представляет собой водород, циано, гало, R^4 или OR^4 ; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 формулы:



где R¹ представляют собой арил, гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероалкил, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R⁴, OR⁴, (C=O)R⁴, (C=O)OR⁴, NR⁴R⁵, (C₁₋₃алкил)NR⁴R⁵, NH(C=O)R⁴, NH(C=O)OR⁴, C(NH)NR⁴R⁵, C₃₋₆циклоалкила и C₃₋₆гетероарила (который необязательно замещен R⁴);

R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} арил, C_{1-6} гетероарил, C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероалкил, где указанная алкильная группа, необязательно замещена одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, гидрокси и циано, и где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R^4 и OR^4 ;

R^{2b} представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, гидрокси и циано;

R^3 представляют собой арил, гетероарил, C_{3-10} циклоалкил или C_{3-10} гетероалкил, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, нитро, циано, оксо, R^4 , OR^4 , $(C=O)R^4$, $(C=O)OR^4$, NR^4R^5 , $NH(C=O)R^4$, $NH(C=O)OR^4$, $C(NH)NR^4R^5$ и гетероарила;

R^4 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гало и гидрокси;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил, который необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гало и гидрокси;

R^6 представляет собой водород, гало, R^4 или OR^4 ;

R^7 представляет собой водород, гало, R^4 или OR^4 ;
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где R^1 представляют собой арил, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из хлора, фтора, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероарила (который необязательно замещен R^4), или его фармацевтически приемлемая соль.

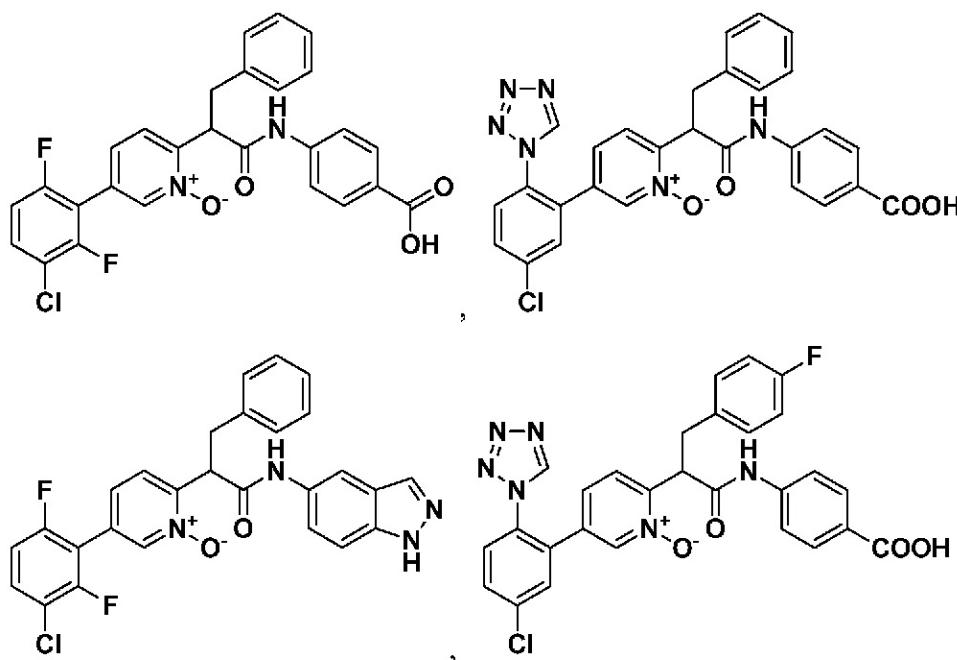
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, C_{3-6} циклоалкила и тетразолила, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^{2a} представляют собой арил, который необязательно замещен одним-тремя гало, и R^{2b} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^{2a} представляет собой циклопропил, а R^{2b} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^3 представляют собой арил или гетероарил, где указанная арильная и гетероарильная группы являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гало, R^4 и $(C=O)OR^4$, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ ингибирования тромбообразования в крови или лечения тромбообразования в крови, включающий введение композиция по п. 9 нуждающемуся в этом млекопитающему.

11. Способ профилактики тромбообразования в крови, включающий введение композиции по п. 9 нуждающемуся в этом млекопитающему.

12. Способ лечения венозной тромбоэмболии и легочной эмболии у млекопитающего, включающий введение композиция по п. 9 нуждающемуся в этом млекопитающему.

13. Способ лечения тромбоза глубоких вен у млекопитающего, включающий введение композиция по п. 9 нуждающемуся в этом млекопитающему.

14. Способ лечения тромбоэмбolicкого инсульта у человека, включающий введение композиция по п. 9 нуждающемуся в этом млекопитающему.

15. Использование соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для ингибирования тромбина, ингибирования тромбообразования, лечения тромбообразования или профилактики тромбообразования у млекопитающего.

16. Соединение по любому из пп. 1-8 для применения в терапии.