

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

(21)(22) Заявка: 2012116505/04, 24.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.09.2009 JP 2009-220316

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2013 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.04.2012(86) Заявка РСТ:
JP 2010/066572 (24.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/037192 (31.03.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

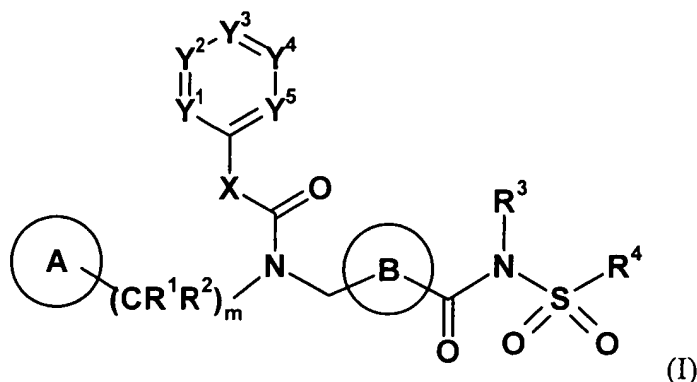
(71) Заявитель(и):

АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

(72) Автор(ы):

КАВАМИНАМИ Эйдзи (JP),
ТАКАХАСИ Тацухиса (JP),
КАНАЯМА Такатоси (JP),
ФУКУДА Юта (JP),
КАИЗАВА Хироюки (JP),
КОНДОХ Ютака (JP),
СЕО Рюси (JP),
КУРАМОТО Казуюки (JP),
ТАКЕ Казухико (JP),
САКАМОТО Казуюки (JP)(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АМИДА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его соль
[Хим. 14]

(где

А является арилом, который может быть замещен, или гетероциклом, который может быть замещен,

В является 5-членным ароматическим гетероциклом, который может быть замещен,

Х является одинарной связью или $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$,

n равно 1, 2, 3 или 4,

R^{X1} и R^{X2} , одинаковые или разные, являются Н, галогеном, ОН, -О-(низшим алкилом, который может быть замещен) или низшим алкилом, который может быть замещен, или

R^{X1} и R^{X2} объединены вместе с получением оксо (=О), или

R^{X1} и R^{X2} объединены друг с другом с получением C_{2-5} алкилена, который может быть замещен,

Где, если n равно 2, 3 или 4, R^{X1} может быть объединен с соседним R^{X1} с образованием новой связи,

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 являются одинаковыми или разными и являются CR^Y или N,

R^Y , одинаковые или разные, являются Н, ОН, галогеном, -О-(низшим алкилом, который может быть замещен), -S-(низшим алкилом, который может быть замещен), низшим алкилом, который может быть замещен, низшим алкенилом, который может быть замещен или циклоалкилом, который может быть замещен,

R^1 и R^2 являются одинаковыми или разными и являются Н, галогеном, -О-(низшим алкилом, который может быть замещен) или низшим алкилом, который может быть замещен,

m равно 1, 2 или 3,

R^3 является Н или низшим алкилом, который может быть замещен,

R^4 является низшим алкилом, который может быть замещен, низшим алкенилом, который может быть замещен, циклоалкилом, который может быть замещен, арилом, который может быть замещен, гетероциклом, который может быть замещен, или $NR^{101}R^{102}$, или

R^3 и R^4 могут быть объединены друг с другом с получением C_{2-5} алкилена, который может быть замещен, и

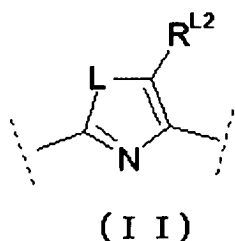
R^{101} и R^{102} являются одинаковыми или разными и являются Н, ОН, -О-(низшим алкилом, который может быть замещен), -C(=O)-(низшим алкилом, который может быть замещен), -C(=O)-О-(низшим алкилом, который может быть замещен), -NH-C(=O)-(низшим алкилом, который может быть замещен), низшим алкилом, который может быть замещен, низшим алкенилом, который может быть замещен, циклоалкилом, который может быть замещен, арилом, который может быть замещен, или гетероциклом, который может быть замещен, или

R^{101} и R^{102} могут быть объединены с атомами азота, к которым они присоединены, с образованием азотсодержащего моноциклического насыщенного гетероцикла,

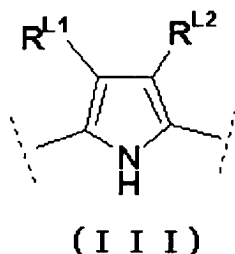
Где, если R^4 является $NR^{101}R^{102}$, по меньшей мере один из R^3, R^{101} и R^{102} является Н).

2. Соединение или его соль по п.1, где В является 5-членным ароматическим азотсодержащим гетероциклом.

3. Соединение или его соль по п.1, где В является
[Хим. 15]



или



L является O или S,

R^{L1} является H, галогеном, низшим алкилом, который может быть замещен, низшим алкенилом, который может быть замещен, низшим алкинилом, который может быть замещен, или циклоалкилом, который может быть замещен,

R^{L2} является H, галогеном, низшим алкилом, который может быть замещен, низшим алкенилом, который может быть замещен, низшим алкинилом, который может быть замещен, или циклоалкилом, который может быть замещен.

4. Соединение или его соль по п.1, где X является одинарной связью.

5. Соединение или его соль по п.1, где X является $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$, n равно 1, R^{X1} является H и R^{X2} является OH.

6. Соединение или его соль по п.1, где X является $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$, n равно 1, и R^{X1} и R^{X2} объединены с образованием этилена.

7. Соединение или его соль по п.1, где Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются CR^Y , R^Y , одинаковые или разные, являются H, OH, галогеном, -O-(низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом), низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом, или циклоалкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом, и Y^1 является N.

8. Соединение или его соль по п.1, где Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются CR^Y , R^Y являются одинаковыми или разными и являются H или -O-(низшим алкилом), и Y^1 является N.

9. Соединение или его соль по п.1, где Y^1 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются CR^Y , R^Y являются одинаковыми или разными и являются H, OH, галогеном, -O-(низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом), низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или низшим алкилом, или циклоалкилом, который может быть замещен галогеном или низшим алкилом, и Y^2 является N.

10. Соединение или его соль по п.1, где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются CR^Y , R^Y являются одинаковыми или разными и являются H, OH, галогеном, -O-(низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или низшим алкилом), низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом, или циклоалкилом, который может быть замещен галогеном или -O-низшим алкилом.

11. Соединение или его соль по п.1, где Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 являются CR^Y , R^Y являются одинаковыми или разными и являются H, низшим алкилом или -O-(низшим алкилом).

12. Соединение, где R^4 является низшим алкилом, который может быть замещен, циклоалкилом, который может быть замещен, арилом, который может быть замещен, или азотсодержащим гетероциклом, который может быть замещен, или $NR^{101}R^{102}$.

13. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является низшим алкилом (где низший алкил может быть замещен галогеном, OH или -(O)-C(O)-низшим алкилом),

циклоалкилом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^1 , арилом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^1 , или 5-членным азотсодержащим гетероциклом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^1 , где Группа G^1 представляет собой галоген, ОН, низший алкил или -О-С(О)-низший алкил.

14. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является метилом, который может быть замещен галогеном, этилом (где этил может быть замещен галогеном, ОН или -(О)-С(О)-низшим алкилом), пропилом, который может быть замещен ОН, оксазолом, который может быть замещен низшим алкилом, имидазолом, который может быть замещен низшим алкилом, изопропилом, циклопропилом или фенилом.

15. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, R^{101} является Н, R^{102} является Н, О-(низшим алкилом, который может быть замещен), низшим алкилом, который может быть замещен, -С(=О)-О-(низшим алкилом, который может быть замещен), гетероциклом, который может быть замещен, или низшим алкенилом, который может быть замещен.

16. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, R^{101} является Н, R^{102} является Н, О-(низшим алкилом, который может быть замещен галогеном), низшим алкилом (где низший алкил может быть замещен галогеном, ОН, S-низшим алкилом или гетероциклом), -С(=О)-О-(низшим алкилом, который может быть замещен арилом), гетероциклом, который может быть замещен низшим алкилом, или низшим алкенилом.

17. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, R^{101} является Н, и R^{102} является низшим алкилом (где низший алкил может быть замещен галогеном, ОН, S-низшим алкилом или гетероциклом).

18. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, R^{101} является Н, и R^{102} является метилом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^2 , этилом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^2 , или пропилом, который может быть замещен группой, выбранной из Группы G^2 , где Группа G^2 представляет собой галоген, ОН, S-низший алкил или гетероцикл.

19. Соединение или его соль по п.1, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, и R^{101} и R^{102} , одинаковые или разные, являются низшим алкилом (где низший алкил может быть замещен галогеном, ОН, S-низшим алкилом или гетероциклом).

20. Соединение или его соль, где R^4 является $NR^{101}R^{102}$, и R^{101} и R^{102} , одинаковые или разные, являются низшим алкилом, который может быть замещен галогеном или ОН.

21. Соединение или его соль по п.1, где m равно 3, и R^1 и R^2 , одинаковые или разные, являются Н, галогеном, -О-(низшим алкилом, который может быть замещен галогеном) или низшим алкилом, который может быть замещен галогеном.

22. Соединение или его соль по п.1, где R^3 является Н.

23. Соединение или его соль по п.1, которым является

2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-N-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,

2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-N-(2-тиенилсульфонил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,

3,5-диметокси-4-метил-N-{[4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3-тиазол-2-ил]метил}-N-(3-фенилпропил)бензамид,

3,5-диметокси-4-метил-N-[(4-{2-[(метилсульфонил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-{[4-(2-{[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино}-2-оксоэтил)-1,3-тиазол-2-ил]метил}-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 (2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-ил)метансульфонат натрия,
 N-{[5-(2-{[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино}-2-оксоэтил)-2-тиенил]метил}-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-{[5-хлор-4-(2-{[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино}-2-оксоэтил)-1,3-тиазол-2-ил]метил}-3,5-диметокси-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-{[5-хлор-4-(2-{[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино}-2-оксоэтил)-2-тиенил]метил}-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-[3-(3-фторфенил)пропил]-3,5-диметокси-4-метил-N-[(4-{2-[(метилсульфонил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]бензамид,
 4-этил-N-{[5-(2-{[(2-гидроксиэтил)сульфонил]амино}-2-оксоэтил)-2-тиенил]метил}-3,5-диметокси-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-({4-[ацетамидсульфонил]метил}-1,3-тиазол-2-ил)метил)-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамида,
 3,5-диметокси-4-метил-N-[(1-{2-[(метилсульфонил)амино]-2-оксиэтил}-1H-пиразол-3-ил)метил]-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-(аминосульфонил)-2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-[(4-{2-[(аминосульфонил)амино]-1-метил-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)метил]-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 5-хлор-2-{[(3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-N-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-[(1-{2-[(этилсульфонил)амино]-2-оксоэтил}-1H-пиразол-3-ил)метил]-N-[3-(3-фторфенил)пропил]-3,5-диметокси-4-метилбензамид,
 N-[(5-{2-[(аминосульфонил)амино]-2-оксоэтил}-2-тиенил)метил]-3,5-диметокси-4-метил-N-(3-фенилпропил)бензамид,
 N-(аминосульфонил)-6-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}пиридин-2-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-5-хлор-2-{[(4-гидрокси-3,5-диметил-бензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-оксазол-4-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-2-{[(4-циклопропил-3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-2-{[(4-бром-3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-(ацетамидсульфонил)-2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-5-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-2-фурамид,
 N-(аминосульфонил)-6-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}пирозин-2-карбоксамид,
 2-{[(3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил}-N-[(этиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
 N-(аминосульфонил)-2-({[3-(5-хлор-2-тиенил)пропил](3,5-диметокси-4-метилбензоил)амино}метил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,

N-(аминосульфонил)-2-((3,5-диметокси-4-метилбензоил)[3-(5-метил-2-фурил)пропил]амино)метил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-(аминосульфонил)-2-((3,5-диметокси-4-метилбензоил)[3-(2-фторфенил)пропил]амино)метил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-(аминосульфонил)-2-((3-(2,5-дифторфенил)пропил)(3,5-диметокси-4-метилбензоил)амино)метил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-(аминосульфонил)-4-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид,
2-[[3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-5-метил-N-[(метиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[4-этил-3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-5-метил-N-[(метиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-((3,5-диметокси-4-метилбензоил)[3-(3-тиенил)пропил]амино)метил)-N-[(метиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-(аминосульфонил)-2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[4-циклопропил-3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-5-метил-N-[(метиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
метил ((2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-1,3-тиазол-4-ил)карбонил]амино)сульфонил)метилкарбамат,
N-(аминосульфонил)-2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[[2-фторэтил(метил)амино]сульфонил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[(пиридин-2-иламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[[этил(2-гидроксиэтил)амино]сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметоксибензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[(метоксиамино)сульфонил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[[2-фторэтил(2-гидроксиэтил)амино]сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-5-метил-N-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[2,4-диметоксифенил]ацетил](3-фенилпропил)амино)метил)-N-[(диметиламино)сульфонил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-метилбензоил)(3-фенилпропил)амино]метил]-N-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[3,5-диметокси-4-(метоксиметил)бензоил)(3-фенилпропил)амино)метил)-N-[(метоксиамино)сульфонил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-((3,5-диметокси-4-метилбензоил)[3-(2-фторфенил)пропил]амино)метил)-N-[(диметиламино)сульфонил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
2-[[гидрокси(4-метоксифенил)ацетил](3-фенилпропил)амино)метил)-5-метил-N-(метилсульфонил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-(аминосульфонил)-2-((гидрокси(4-метоксифенил)ацетил)(3-фенилпропил)амино)метил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-[(диметиламино)сульфонил]-2-((2-фтор-4-метоксифенил)(гидрокси)ацетил)(3-фенилпропил)амино)метил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид,
N-[(диметиламино)сульфонил]-2-((гидрокси(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил)(3-фенилпропил)амино)метил)-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид или

N-(диметилсульфамоил)-2-{{{[1-(5-метоксипиридин-2-ил)циклопропил]карбонил}(3-фенилпропил)амино]метил}-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по п.1 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

25. Фармацевтическая композиция для предотвращения и/или лечения заболеваний, вызванных ЛФК, содержащая соединение или его соль по п.1.

26. Применение соединения или его соли по п.1 для получения фармацевтической композиции для предотвращения и/или лечения заболеваний, вызванных ЛФК.

27. Применение соединения или его соли по п.1 для предотвращения и/или лечения заболеваний, вызванных ЛФК.

28. Способ предотвращения и/или лечения заболеваний, вызванных ЛФК, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его соли по п.1.

29. Соединение формулы (I) или его соль для предотвращения и/или лечения заболеваний, вызванных ЛФК.

RU 2012116505 A

RU 2012116505 A