



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

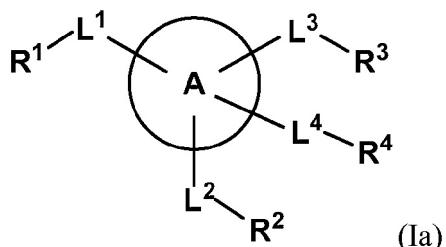
## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019101889, 17.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.03.2013 US 61/789,358(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2015144151 14.10.2015(43) Дата публикации заявки: 28.03.2019 Бюл. №  
10Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ВЕРСЕОН КОРПОРЕЙШН (US)(72) Автор(ы):  
ШОРТ, Кевин, Майкл (US),  
ФАМ, Сон, Минх (US),  
УИЛЛЬЯМС, Дэвид, Чарльз (US),  
КИТА, Дэвид Бен (US)(54) ПОЛИЗАМЕЩЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения или предотвращения связанного с калликреином заболевания или  
расстройства у субъекта, включающий введение соединения формулы (Ia):или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и  
фармацевтически приемлемый эксципиент, субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве,  
эффективном для лечения или предотвращения указанного заболевания или  
расстройства;

где:

Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиразолил или  
замещенный или незамещенный триазолил; $L^1, L^2$  и  $L^4$  независимо отсутствуют, представляют собой связь, замещенный или  
незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-,  
-O-, -NHSO<sub>2</sub>- или -NR<sup>7</sup>-;

2019101889 A

R U 2 0 1 9 1 0 1 8 8 9 A

$L^3$  представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHSO_2-$  или  $-NR^7-$ ;

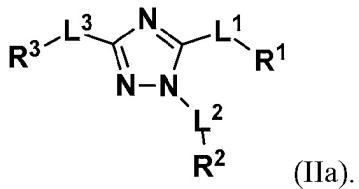
$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  независимо отсутствуют, представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил, при условии, что  $R^1$  отсутствует, когда  $L^1$  отсутствует,  $R^2$  отсутствует, когда  $L^2$  отсутствует, и  $R^4$  отсутствует, когда  $L^4$  отсутствует;

$R^3$  представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкенил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил, при условии, что  $R^2$  отсутствует, когда  $L^2$  отсутствует,  $R^3$  отсутствует, когда  $L^3$  отсутствует, и  $R^4$  отсутствует, когда  $L^4$  отсутствует; и

$L^7$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что  $L^4$  и  $R^4$  отсутствуют.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структуру формулы (Па):



4. Способ по п.3, отличающийся тем, что  $L^3$  представляет собой связь, и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

6. Способ по п.4, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксанил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный нафтил или замещенный или незамещенный бензодиоксинил.

7. Способ по п.3, отличающийся тем, что  $L^3$  представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен, и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный

R U 20191018889 A

арил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

8. Способ по п.3, отличающийся тем, что  $L^3$  представляет собой  $-C(O)O-$ , и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

9. Способ по п.3, отличающийся тем, что  $L^3$  представляет собой  $-C(O)NR^5-$ ,  $R^5$  представляет собой водород или алкил, и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил.

10. Способ по любому из пп.3-9, отличающийся тем, что  $L^1$  представляет собой  $-S-$ ,  $-NR^4-$ , замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен, и  $R^1$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой хлорзамещенный тиенил.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксанил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный нафтил или замещенный или незамещенный бензодиоксиныил.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что  $L^2$  и  $R^2$  отсутствуют.

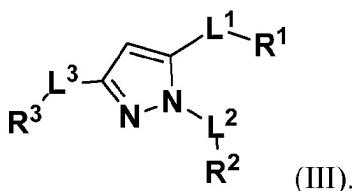
15. Способ по п.10, отличающийся тем, что  $L^3$  и  $R^3$  отсутствуют.

16. Способ по п.10, отличающийся тем, что  $L^2$  представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или  $-C(O)-$ , и  $R^2$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что  $R^2$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксанил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный нафтил или замещенный или незамещенный бензодиоксиныил.

19. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структуру формулы (III):



20. Способ по п.19, отличающийся тем, что  $L^3$  представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен, и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил, фурил, морфолинил, оксанил, оксетанил или бензодиоксинил.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что L<sup>3</sup> представляет собой -C(O)O-, и R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

23. Способ по п.19, отличающийся тем, что L<sup>3</sup> представляет собой -C(O)NR<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> представляет собой водород или алкил, и R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил.

24. Способ по любому из пп.19-23, отличающийся тем, что L<sup>1</sup> представляет собой -S-, -NR<sup>7</sup>-, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен, R<sup>7</sup> представляет собой водород или алкил, и R<sup>1</sup> представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой хлорзамещенный тиенил.

27. Способ по п.24, отличающийся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксанил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный нафтфил или замещенный или незамещенный бензодиоксинил.

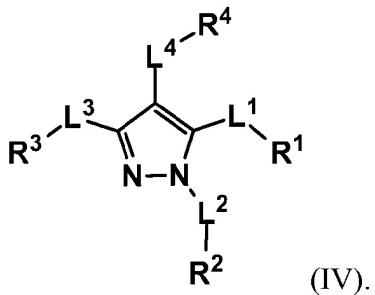
28. Способ по п.24, отличающийся тем, что L<sup>2</sup> представляет собой связь, и R<sup>2</sup> представляет собой водород.

29. Способ по п.24, отличающийся тем, что L<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкилен или -C(O)-, и R<sup>2</sup> представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

31. Способ по п.29, отличающийся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный оксанил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный нафтфил или замещенный или незамещенный бензодиоксинил.

32. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение имеет следующую структуру формулы (IV):



33. Способ по п.32, отличающийся тем, что L<sup>4</sup> представляет собой связь, и R<sup>4</sup>

R U 2019101889 A

представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой галоген.

35. Способ по п.33, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой незамещенный алкил.

36. Способ по п.33, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиридазинил, пиrimидинил, тиенил или фурил.

37. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из любого соединения из таблиц В или С.

38. Способ по любому из пп.1-37, отличающийся тем, что указанное связанное с калликреином расстройство представляет собой тромботическое заболевание, фибринолитическое заболевание, тип рака, воспалительное состояние или дерматологическое состояние.

39. Способ по любому из пп.1-38, отличающийся тем, что указанное связанное с калликреином расстройство представляет собой офтальмологическое заболевание.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанное офтальмологическое заболевание представляет собой диабетический макулярный отек, возрастную макулярную дистрофию или диабетическую ретинопатию.

41. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанный тип рака представляет собой цервикальную, тестикулярную или немелкоклеточную легочную аденокарциному.

42. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанное воспалительное состояние представляет собой сепсис, воспалительное заболевание кишечника, синдром системной воспалительной реакции или ревматоидный артрит.

43. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанное дерматологическое состояние представляет собой атопический дерматит, псориаз или синдром Незертона.

44. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования калликреина.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования тканевого калликреина.

46. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования плазматического калликреина.

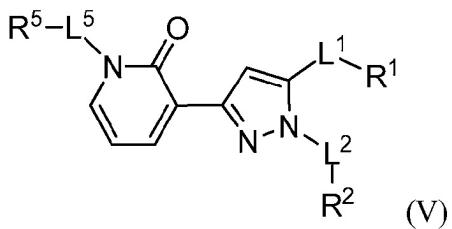
47. Способ по п.39, отличающийся тем, что соединение или фармацевтическую композицию вводят в виде офтальмологической композиции путем местного нанесения на глаз.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что офтальмологическая композиция представлена в виде глазных капель.

49. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят в виде офтальмологической композиции путем инъекции в стекловидное тело.

50. Способ лечения или предотвращения связанного с калликреином заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение соединения из таблицы D или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и фармацевтически приемлемый эксципиент, субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для лечения или предотвращения указанного заболевания или расстройства.

51. Соединение, имеющее структуру формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, сольват или пролекарство;  
где

$L^1$  представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHSO_2-$  или  $-NR^7-$ ;

$L^2$  и  $L^5$  независимо отсутствуют, представляют собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHSO_2-$  или  $-NR^7-$ ;

$R^1$  представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил;

$R^2$  и  $R^5$  независимо отсутствуют, представляют собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил; и

$R^7$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

52. Соединение по п.51, отличающееся тем, что  $L^5$  и  $R^5$  отсутствуют.

53. Соединение по п.51, отличающееся тем, что  $L^2$  и  $R^2$  отсутствуют.

54. Соединение по п.51, отличающееся тем, что  $L^2$  представляет собой  $-C(O)-$ , и  $R^2$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкенил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил.

55. Соединение по п.54, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

56. Соединение по п.55, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, тиенил или фурил.

57. Соединение по п.54, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой замещенный

или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

58. Соединение по п.57, отличающееся тем, что указанный гетероциклоалкил представляет собой оксанил, оксетанил или морфолинил.

59. Соединение по п.54, отличающееся тем, что указанный арил с конденсированными кольцами представляет собой бензодиоксинил или нафтил.

60. Соединение по п.51, отличающееся тем, что  $L^1$  представляет собой связь,  $-S-$ ,  $-NR^7-$ , замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен, и  $R^1$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

61. Соединение по п.60, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил, тиенил или фурил.

62. Соединение по п.61, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой хлорзамещенный тиенил.

63. Соединение по п.60, отличающееся тем, что указанный гетероциклоалкил представляет собой морфолинил, оксанил или оксетанил.

64. Соединение по п.60, отличающееся тем, что указанный арил с конденсированными кольцами представляет собой бензодиоксинил или нафтил.

65. Соединение по любому из пп.54-64, отличающееся тем, что  $L^5$  представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен, и  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арил с конденсированными кольцами или замещенный или незамещенный гетероарил.

66. Соединение по п.65, отличающееся тем, что указанный гетероарил представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил, тиенил или фурил.

67. Соединение по п.65, отличающееся тем, что указанный арил с конденсированными кольцами представляет собой бензодиоксинил или нафтил.

68. Соединение по любому из пп.54-64, отличающееся тем, что  $L^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, и  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

69. Соединение по п.68, отличающееся тем, что указанный гетероциклоалкил представляет собой морфолинил, оксанил или оксетанил.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.51-69 или соединение, показанное в таблице А, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

71. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение соединения по любому из пп.51-69 или фармацевтической композиции по п.70 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для лечения или предотвращения указанного заболевания или расстройства.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой тромботическое расстройство.

73. Способ по п.72, отличающийся тем, что указанное тромботическое расстройство представляет собой острый коронарный синдром, венозную тромбоэмболию, артериальную тромбоэмболию, кардиогенную тромбоэмболию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание или кровяной тромб.

74. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой фиброз.

75. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.
76. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой множественный склероз.
77. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой боль.
78. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.
79. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования тромбина.
80. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой связанное с калликреином расстройство.
81. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное связанное с калликреином расстройство представляет собой тромботическое заболевание, фибринолитическое заболевание, тип рака, воспалительное состояние или дерматологическое состояние.
82. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное связанное с калликреином расстройство представляет собой офтальмологическое заболевание.
83. Способ по п.82, отличающийся тем, что указанное офтальмологическое заболевание представляет собой диабетический макулярный отек, возрастную макулярную дистрофию или диабетическую ретинопатию.
84. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанный тип рака представляет собой цервикальную, тестикулярную или немелкоклеточную легочную аденокарциному.
85. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное воспалительное состояние представляет собой сепсис, воспалительное заболевание кишечника, синдром системной воспалительной реакции или ревматоидный артрит.
86. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное дерматологическое состояние представляет собой атопический дерматит, псориаз или синдром Незертона.
87. Способ по п.71, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования калликреина.
88. Способ по п.87, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования тканевого калликреина.
89. Способ по п.87, отличающийся тем, что указанное соединение действует путем ингибирования плазматического калликреина.
90. Способ по п.82, отличающийся тем, что указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят в виде офтальмологической композиции путем местного нанесения на глаз.
91. Способ по п.90, отличающийся тем, что офтальмологическая композиция представлена в виде глазных капель.
92. Способ по п.82, отличающийся тем, что указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят в виде офтальмологической композиции путем инъекции в стекловидное тело.