



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007128065/04, 14.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
23.12.2004 EP 04106943.6

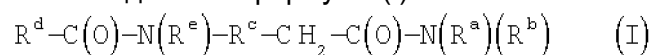
(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
23.07.2007(86) Заявка РСТ:  
EP 2005/013460 (14.12.2005)(87) Публикация РСТ:  
WO 2006/066778 (29.06.2006)Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):  
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(72) Автор(ы):  
БЕРИНГЕР Маркус (CH),  
ГРЕБКЕ-ЦБИНДЕН Катрин (CH),  
ХААП Вольфганг (DE),  
ХИЛЬПЕРТ Ханс (CH),  
ПАНДАЙ Нарендра (DE),  
ПАНДАЙ Фабьенн (FR)

## (54) НОВЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАЦЕТАМИДЫ

(57) Формула изобретения

1.Соединения формулы (I)

в которых R<sup>a</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;R<sup>b</sup> означает R<sup>b1</sup>-R<sup>b2</sup>, гдеR<sup>b1</sup> означает арил или гетероарил, и указанные арил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и галоида, иR<sup>b2</sup> означает арил, гетероарил или гетероциклил, и указанные арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоида, циано, нитро, amino, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенной аминогруппы, гидрокси, гидрокси C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминокарбонила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминокарбонила, галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтиогруппы, amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминосульфонила и моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминосульфонила, и один или два атома углерода указанных арила, гетероарила или гетероциклила необязательно заменены карбонильной группой; илиR<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил-A-R<sup>b3</sup>, в котором указанный гетероциклил необязательно замещен галоидом

или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, и

A означает связь, -O- или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен, в котором одна группа -CH<sub>2</sub>-необязательно заменена карбонильной группой и/или другая группа -CH<sub>2</sub>-необязательно заменена группой -NR<sup>f</sup>-, и

R<sup>b3</sup> означает аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила и C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, или

R<sup>b3</sup> означает арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или гетероциклил, указанный арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоида, циано, нитро, амино, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенной амино, гидроксид, гидроксид C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминокарбонила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминокарбонила, гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, амино C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного амино C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминсульфонила и моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминсульфонила, и один или два атома углерода указанных арила, гетероарила, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкила и гетероциклила необязательно заменены карбонильной группой;

R<sup>c</sup> означает гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоида и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, и один или два углеродных атома указанного гетероарила необязательно заменены карбонильной группой;

R<sup>d</sup> означает арил, гетероарил или гетероциклил, и указанные арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоида, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, и арил может быть конденсирован с гетероциклическим кольцом;

R<sup>e</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

R<sup>f</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил;

а также их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли;

где термин «арил» означает фенильную или нафтильную группы;

термин «гетероциклил» означает неароматические моно- или бициклические радикалы с тремя-восемью атомами в кольце, в котором один или два атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, O или S(O)<sub>n</sub> (где n означает целое число от 0 до 2), а остальные атомы кольца являются атомами C;

термин «гетероарил» означает моно- или бициклический радикал с 5-12 атомами кольца, имеющий, по крайней мере, одно ароматическое кольцо, содержащее один-три кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, с остальными C атомами кольца, с пониманием того, что гетероароматический радикал присоединен по атому ароматического кольца.

2. Соединения по п.1, в которых R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил-A-R<sup>b3</sup>, в котором указанный гетероциклил необязательно замещен галоидом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, а A и R<sup>b3</sup> имеют значения, определенные по п.1.

3. Соединения по п.2, в которых гетероциклил-A-R<sup>b3</sup> означает пиперазин-1-ил или пиперидин-1-ил, и указанные пиперазин-1-ил или пиперидин-1-ил соединены с -A-R<sup>b3</sup> по 4-у положению.

4. Соединения по любому из пп.2 или 3, в которых A означает связь или -CH<sub>2</sub>-C(O)-.

5. Соединения по п.2, в которых R<sup>b3</sup> означает гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, амино, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенной амино, гидроксид, гидроксид C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминокарбонила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминокарбонила, гало C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, и один или два атома углерода указанного гетероциклила необязательно заменены карбонильной группой.

6. Соединения по п.2, в которых R<sup>b3</sup> означает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил,

пиперазинил или тиазолидинил, и указанные гетероциклилы необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, amino, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенной amino, гидроксид, гидроксид C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминокарбонил, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилзамещенного аминокарбонил, галоC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, и один или два атома углерода указанных гетероциклилов необязательно заменены карбонильной группой.

7. Соединения по п.1, в которых R<sup>a</sup> означает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил и R<sup>b</sup> означает R<sup>b1</sup>-R<sup>b2</sup>, в которых R<sup>b1</sup> и R<sup>b2</sup> имеют значения, указанные по п.1.

8. Соединения по п.7, в которых R<sup>a</sup> означает водород.

9. Соединения по любому из п.п.7 и 8, в которых R<sup>b1</sup> означает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими одинаковыми или разными атомами галоида.

10. Соединения по п.7, в которых R<sup>b1</sup> означает фторфенил.

11. Соединения по п.7, в которых R<sup>b2</sup> означает арил, гетероарил или гетероциклил, указанные арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминсульфонил, и моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилзамещенного аминсульфонил, и один или два атома углерода указанного арила, гетероарила и гетероциклила необязательно заменены карбонильной группой.

12. Соединения по п.7, в которых R<sup>b2</sup> означает гетероарил или гетероциклил, имеющий кольцевой атом азота, связанный с R<sup>b1</sup>, указанные гетероарил или гетероциклил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилзамещенного amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, аминсульфонил, и моно- или ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил замещенного аминсульфонил, и один или два атома углерода указанных гетероарила и гетероциклила необязательно заменены карбонильной группой.

13. Соединения по п.1, в которых R<sup>e</sup> означает водород.

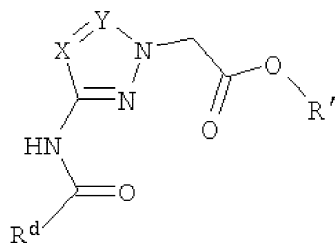
14. Соединения по п.1, в которых R<sup>c</sup> означает тиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил или пиридонил.

15. Соединения по п.1, в которых R<sup>d</sup> означает фенил или тиенил, указанные фенил и тиенил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоида, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

16. Соединения по п.1, в которых R<sup>d</sup> означает хлорфенил или хлортиенил.

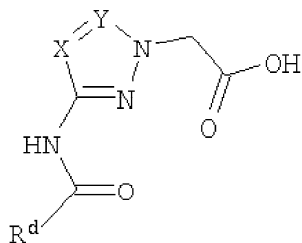
17. Соединение по п.1, которое означает (1-{[2-фтор-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-ил)фенилкарбамоил]метил}-1H-[1,2,4]триазол-3-ил)амид 5-хлортиофен-2-карбоновой кислоты.

18. Способ получения соединений формулы (I) по п.1, состоящий из i-a) превращения соединения XXIII



XXIII

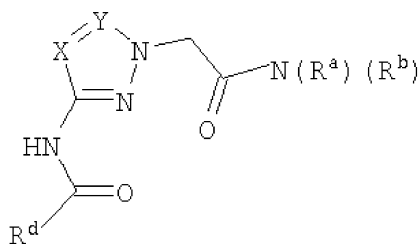
в соединение XXIV



XXIV

омыление, и

i-b) взаимодействия соединения XXIV с амином  $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$  с получением соединения XXV



XXV

или (ii) взаимодействия соединения XXIII с анилином  $\text{HN}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$  с получением соединения XXV,

в котором оба X и Y означают CH, или оба X и Y означают N, или X означает N, а Y означает CH, R' означает метил или этил, а  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  и  $\text{R}^d$  имеют значения, определенные по п.1.

19. Соединения по п.1, полученные по методике согласно п.18.

20. Фармацевтические композиции, включающие соединение, соответствующее любому из пп.1-17, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

21. Соединения, соответствующие п.1, для применения в качестве терапевтически активных субстанций.

22. Соединения, соответствующие п.1, для применения в качестве терапевтически активных субстанций для лечения и/или профилактики заболеваний, опосредованных фактором коагуляции Ха.

23. Применение соединений, соответствующих любому из пп.1-17, для получения лекарств для терапевтического и/или профилактического лечения заболеваний, опосредованных фактором коагуляции Ха.

24. Применение соединений по п.23, где заболеванием являются тромботические нарушения, тромбоз артерий, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, окклюзивное заболевание периферических артерий, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, заболевание коронарных артерий, легочная эмболия, инсульт, вызванный атриальной фибрилляцией, воспаление, атеросклероз, острая сосудистая закупорка, опосредованная тромболитической терапией или рестенозом, и/или опухоль.