



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006146042/04, 02.06.2005

(30) Конвенционный приоритет:
03.06.2004 US 60/576,560

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2008 Бюл. № 20

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.01.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/019549 (02.06.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/121065 (22.12.2005)

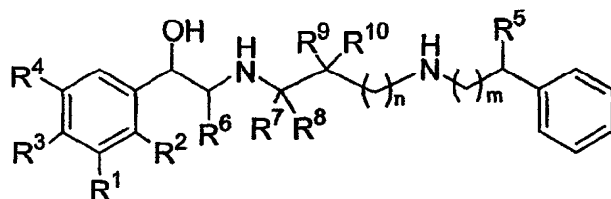
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(71) Заявитель(и):
ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЛИНСЕЛЛ Мартин С. (US)

(54) ДИАМИННЫЕ АГОНИСТЫ 2-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

каждый из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбран из атома водорода, гидроксигруппы, аминогруппы, атома галогена, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{NHCHO}$,

или R^1 и R^2 , взятые вместе, выбраны из группы, состоящей из $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{S}-$ и $-\text{SC}(=\text{O})\text{NH}-$;

R^5 выбран из атома водорода, $-\text{OR}^a$ и $-\text{NR}^a\text{R}^b$, где каждый R^a и R^b независимо представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкил;

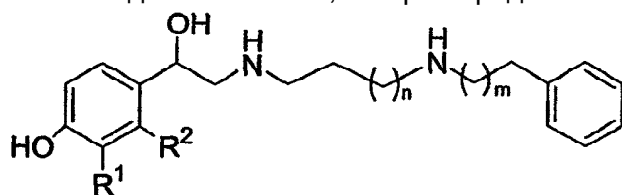
n равен целому числу от 0 до 7;

m равен целому числу от 0 до 5; и

каждый из R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

при условии, что, когда m равен 0, R^5 представляет собой атом водорода,

- или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.
2. Соединение по п.1, где R^9 и R^{10} каждый представляет собой атом водорода.
 3. Соединение по п.1, где R^5 и R^6 каждый представляет собой атом водорода.
 4. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II)



(II)

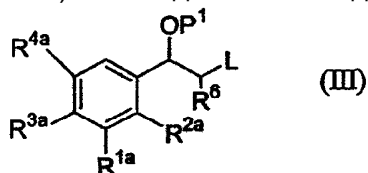
где

- R^1 представляет собой $-CH_2OH$ или $-NHCHO$ и R^2 представляет собой атом водорода; или R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют собой $-NHC(=O)CH=CH-$ или $-CH=CHC(=O)NH-$; n равен целому числу от 2 до 6; m равен целому числу от 0 до 3, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.
5. Соединение по п.4, где n равен 4 и m равен 1.
 6. Соединение по п.4, где R^1 и R^2 , взятые вместе, представляют собой $-NHC(=O)CH=CH-$ или $-CH=CHC(=O)NH-$.
 7. Соединение по п.4, где стереохимия при алкиленовом атоме углерода, несущем гидроксильную группу, соответствует (R).
 8. Соединение по п.1, имеющее химическое название 8-гидрокси-5-[(R)-1-гидрокси-2-(6-фенетиламиногексиламино)этил]-1H-хинолин-2-он, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.
 9. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.
 10. Фармацевтическая композиция по п.9, где композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество одного или нескольких других терапевтических агентов.
 11. Фармацевтическая композиция по п.10, где другой терапевтический агент представляет собой кортикостероид, антихолинергический агент или ингибитор PDE4.
 12. Фармацевтическая композиция по п.11, где композиция выполнена для введения путем ингаляции.
 13. Комбинация, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и один или несколько других терапевтических агентов.
 14. Комбинация, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и соединение, выбранное из флутиказон-пропионата, S-фторметилового эфира $6\alpha,9\alpha$ -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-17 α -[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карботионовой кислоты, S-фторметилового эфира $6\alpha,9\alpha$ -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карботионовой кислоты S-(2-оксотетрагидрофуран-3S-илового) эфира $6\alpha,9\alpha$ -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 β -карботионовой кислоты.
 15. Соединение по любому из пп.1-8 для применения в терапии.
 16. Применение соединения по любому из пп.1-8 при производстве лекарственного средства для лечения млекопитающего, имеющего заболевание или состояние, связанное с активностью β_2 -адренергических рецепторов.
 17. Применение по п.16, где заболевание или состояние представляет собой астму или хроническое обструктивное заболевание легких.
 18. Применение соединения по п.17, где лекарственное средство пригодно для введения путем ингаляции.
 19. Применение соединения по любому из пп.1-8 при производстве лекарственного средства для введения в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами

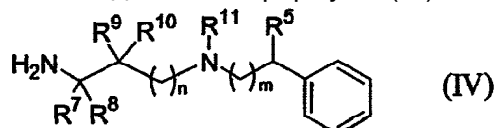
для лечения млекопитающего, имеющего заболевание или состояние, связанное с активностью β_2 -адренергических рецепторов.

20. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-8, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III)

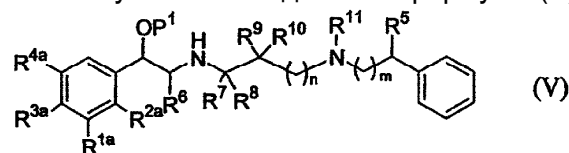


где P^1 представляет собой защитную группу для гидроксигруппы, L представляет собой уходящую группу, каждый из R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} имеет независимо значения, аналогичные R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , определенные в любом из пп.1-8, или представляет собой $-OP^2$, где P^2 представляет собой защитную группу для гидроксигруппы, с соединением формулы (IV)

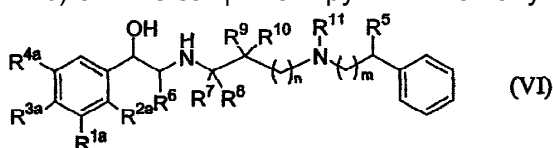


где R^{11} представляет собой атом водорода или P^3 , где P^3 представляет собой защитную группу для аминогруппы,

с получением соединения формулы (V)



б) снятие защитной группы P^1 с получением соединения формулы (VI)



13

и

с) когда любой из R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} или R^{4a} представляет собой $-OP^2$ или когда R^{11} представляет собой P^3 , снятие защитных групп P^2 и P^3 , если они присутствуют, с получением соединения формулы (I), или его соли, или его стереоизомера.

21. Способ лечения млекопитающего, имеющего заболевание или состояние, связанное с активностью β_2 -адренергических рецепторов, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких других терапевтических агентов.

23. Способ по п.22, где другой терапевтический агент представляет собой кортикостероид, антихолинергический агент или ингибитор PDE4.

24. Способ по п.21, включающий введение соединения путем ингаляции.

25. Способ изучения биологической системы или образца, содержащих β_2 -адренергический рецептор, включающий:

(а) введение биологической системы или образца в контакт с соединением по любому из пп.1-8 и

(б) определение эффектов, оказываемых соединением на биологическую систему или образец.