

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

(21)(22) Заявка: 2012144543/04, 21.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.03.2010 **IB** РСТ/IB2010/051228

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2014 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.10.2012

(86) Заявка РСТ:

IB 2011/051165 (21.03.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2011/117798 (29.09.2011)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

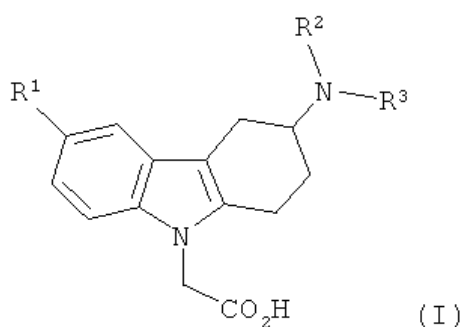
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)

(72) Автор(ы):

Хамед ЭССАУИ (СН),**Хайнц ФРЕТЦ** (СН),**Жульен ХАЦЕМАНН** (СН),**Сильвия РИШАР-БИЛЬДШТАЙН** (СН),**Ромен ЗИГРИСТ** (СН)(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(ГЕТЕРОАРИЛАМИНО)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-9Н-КАРБАЗОЛА И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАГЛАНДИНА D2**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



в котором

 R^1 представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкоксигруппу, галоид,
трифторметоксигруппу или трифторметил, R^2 представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₂)алкокси(C₂-C₃)алкил,
(C₁-C₄)фторалкил или (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₂)алкил, и R^3 представляет собой гетероарильную группу, которая является незамещенной или
моно-, ди- или тризамещенной, где заместители независимо выбраны из группы,

включающей галоид, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₆)пиклоалкил, (C₁-C₄)алкоксигруппу, (C₁-C₄)фторалкил и фенил,

или соль такого соединения.

2. Соединение по п.1, в котором

R¹ представляет собой фтор, хлор или трифторметил,

R² представляет собой водород, метил, 2-метоксиэтил или циклопропилметил, и

R³ представляет собой гетероарильную группу, которая является монозамещенной фтором или хлором,

или соль такого соединения.

3. Соединение по п.1, в котором

R¹ представляет собой фтор,

R² представляет собой водород или метил, и

R³ представляет собой гетероарильную группу, которая является незамещенной или монозамещенной фтором, хлором или трифторметилом, или соль такого соединения.

4. Соединение по п.1, в котором

R¹ представляет собой галоид,

или соль такого соединения.

5. Соединение по любому из пп.1 или 4, в котором

R² представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, 2-метоксиэтил, 2,2-дифторэтил или циклопропилметил,

или соль такого соединения.

6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором

R² представляет собой метил,

или соль такого соединения.

7. Соединение по любому из пп.1 или 4, в котором

R³ представляет собой гетероарильную группу, которая является незамещенной или монозамещенной галоидом, метоксигруппой, трифторметилом или фенилом, или соль такого соединения.

8. Соединение по любому из пп.1, 3 или 4, в котором

R³ представляет собой гетероарильную группу, которая является незамещенной или монозамещенной фтором, хлором или трифторметилом, где гетероарил выбран из группы, включающей пиримидил, бензоксазолил и бензотиазолил, или соль такого соединения.

9. Соединение по п.6, в котором

R³ представляет собой гетероарильную группу, которая является незамещенной или монозамещенной фтором, хлором или трифторметилом,

где гетероарил выбран из группы, включающей пиримидил, бензоксазолил и бензотиазолил

или соль такого соединения.

10. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9-(2H)-ил)уксусную кислоту,

(2H)-2-(6-фтор-3-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9-(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9-(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-(метил(5-фенилпиримидин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-метоксипиримидин-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(3-((6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(3-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(2-метоксиэтил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-(метил(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-фторпиридин-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(3-((5-хлорпиридин-2-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((6-фторбензо[d]тиазол-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((5-фторбензо[d]тиазол-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((6-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту и

(3S)-2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(2,2-дифторэтил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту, или соль такого соединения.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

(3S)-2-(3-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-((6-фторбензо[d]оксазол-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

(3S)-2-(6-фтор-3-(метил(хиноксалин-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(метил(4-метилтиазол-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(метил(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)(метил)амино)-6-фтор-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(метил(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(метил(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(изоксазол-3-ил(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(6-фтор-3-(метил(5-метилизоксазол-3-ил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1H-карбазол-9(2H)-ил)

уксусную кислоту,

2-(6-хлор-3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2Н)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-6-метил-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2Н)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-6-(трифторметоксигруппу)-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2Н)-ил)уксусную кислоту,

2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-6-метокси-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2Н)-ил)уксусную кислоту и

2-(3-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-1Н-карбазол-9(2Н)-ил)уксусную кислоту,

или соль такого соединения.

12. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Соединение по любому из пп.1-4, 10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

14. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей хронические и острые аллергические/иммунные заболевания/расстройства, включающие астму, аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, ринит, аллергический ринит, отек Квинке, аллергию на яд насекомых, аллергии на лекарственные средства, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, аллергию на продукты питания, системные тучноклеточные расстройства, анафилактический шок, крапивницу, экзему, язвенный колит, хронические обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), воспалительное заболевание кишечника и ревматоидный артрит; заболевания, связанные с эозинофилами, включающие васкулит малых сосудов, такой как синдром Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (и его орган-специфичные варианты), гиперэозинофильные синдромы, такие как эфозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит, эозинофильный эндокардит (эндокардит Леффлера), синдром эозинофилии-миалгии, эозинофильный фасциит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (АЛГЭ), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническая эозинофильная лейкемия и DRESS-синдром (синдром гиперчувствительности с лекарственной сыпью, эозинофилией и системными симптомами); а также заболевания, связанные с базофилами, включающие базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз.

15. Соединение по любому из пп.1-4, 10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль для профилактики и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей хронические и острые аллергические/иммунные заболевания/расстройства, включающие астму, аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, ринит, аллергический ринит, отек Квинке, аллергию на яд насекомых, аллергии на лекарственные средства, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, аллергию на продукты питания, системные тучноклеточные расстройства, анафилактический шок, крапивницу, экзему, язвенный колит, хронические обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), воспалительное заболевание кишечника и ревматоидный артрит; заболевания, связанные с эозинофилами, включающие васкулит малых сосудов, такой как синдром Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (и его орган-

специфичные варианты), гиперэозинофильные синдромы, такие как эфозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит, эозинофильный эндокардит (эндокардит Леффлера), синдром эозинофилии-миалгии, эозинофильный фасциит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (АЛГЭ), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническая эозинофильная лейкемия и DRESS-синдром (синдром гиперчувствительности с лекарственной сыпью, эозинофилией и системными симптомами); а также заболевания, связанные с базофилами, включающие базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз.

RU 2012144543 A

RU 2012144543 A