



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2006142738/04, 03.05.2005

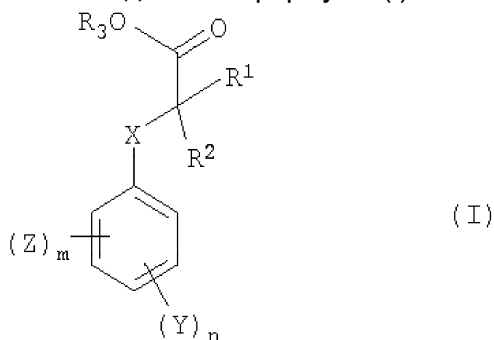
(30) Конвенционный приоритет:
04.05.2004 GB 0409921.4

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2008 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.12.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2005/004783 (03.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/105727 (10.11.2005)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
САНДХЭМ Дейвид Эндрю (GB),
ТЕРНЕР Катарина Луис (GB),
ЛЕБЛАН Катрин (GB)(54) **АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА CRTN2**

(57) Формула изобретения

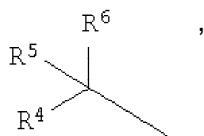
1. Соединение формулы (I)



в свободной форме или в форме соли, в котором
R¹ и R² независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₈)алкилом или
совместно образуют (C₃-C₈)циклоалифатическую группу,

R³ является водородом или (C₁-C₈)алкилом,

Z является



где R⁴ и R⁵ независимо друг от друга являются (C₁-C₈)алкилом или совместно образуют
(C₃-C₈)циклоалифатическую группу, а

R^6 является водородом или (C_1-C_8) алкилом, или

Z является пяти- - семичленным гетероциклом, содержащим один или более кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, азот и серу, или

Z является (C_3-C_{15}) карбоциклической группой,

X является кислородом, серой, SO, SO_2 , CH_2 или (C_1-C_8) алкиламиногруппой,

Y является галоидом, цианогруппой, нитрогруппой, карбоксильной группой, (C_1-C_8) алкилом, галоид (C_1-C_8) алкилом, (C_1-C_8) алкоксигруппой, (C_1-C_8) алкилкарбонильной группой, (C_1-C_8) алкоксикарбонильной группой, (C_6-C_{10}) арилкарбонильной группой, (C_6-C_{10}) арилалкоксикарбонильной группой, (C_1-C_8) алкиламиногруппой или ди (C_1-C_8) алкиламиногруппой, или

Y является пяти- - семичленным гетероциклом, содержащим один или более кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, азот и серу, или

Y является (C_3-C_{15}) карбоциклической группой, необязательно замещенной группами, выбранными среди цианогруппы, галоида, нитрогруппы, карбоксильной группы, (C_1-C_8) алкила, галоид (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкоксигруппы, (C_1-C_8) алкилкарбонильной группы, (C_1-C_8) алкоксикарбонильной группы, (C_1-C_8) алкиламиногруппы или ди (C_1-C_8) алкиламиногруппы, в количестве от одной до трех,

n является целым числом от 0 до 3 и

m является целым числом от 1 до 2,

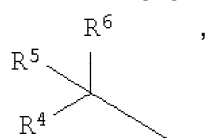
для применения в качестве лекарственного средства.

2. Соединение согласно п.1, в котором

R^1 и R^2 независимо друг от друга являются водородом или (C_1-C_8) алкилом или совместно образуют (C_3-C_8) циклоалифатическую группу,

R^3 является водородом,

Z является



где R^4 и R^5 независимо друг от друга являются водородом или (C_1-C_8) алкилом или совместно образуют (C_3-C_8) циклоалифатическую группу, а

R^6 является водородом или (C_1-C_8) алкилом,

X является кислородом, серой, SO, SO_2 , CH_2 или (C_1-C_8) алкиламиногруппой,

Y является (C_3-C_{15}) карбоциклической группой, необязательно замещенной цианогруппой, нитрогруппой, (C_1-C_8) алкилом, галоид (C_1-C_8) алкилом, (C_1-C_8) алкоксигруппой, (C_1-C_8) алкилкарбонильной группой, (C_1-C_8) алкоксикарбонильной группой, (C_1-C_8) алкиламиногруппой или ди (C_1-C_8) алкиламиногруппой,

n является целым числом от 0 до 3 и

m является целым числом от 1 до 2,

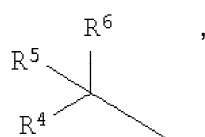
для применения в качестве лекарственного средства.

3. Соединение согласно п.2, в котором

R^1 и R^2 независимо друг от друга являются водородом или (C_1-C_4) алкилом,

R^3 является водородом,

Z является



где R^4 и R^5 совместно образуют (C_5-C_8) циклоалифатическую группу, а

R^6 является водородом или (C_1-C_4) алкилом,

X является кислородом или серой,

Y является (C_3-C_{10}) карбоциклической группой, необязательно замещенной цианогруппой, нитрогруппой, (C_1-C_4) алкилом, галоид (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкоксигруппой, (C_1-C_4) алкилкарбонильной группой, (C_1-C_4) алкоксикарбонильной группой,

группой, (C₁-C₄)алкиламиногруппой или ди(C₁-C₄)алкиламиногруппой,

Y находится в пара-положении по отношению X, а Z находится в орто-положении по отношению к X,

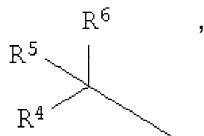
n является единицей и

m является единицей, для применения в качестве лекарственного средства.

4. Соединение формулы (I) в свободной форме или в форме соли, в котором R¹ и R² независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₈)алкилом или совместно образуют (C₃-C₈)циклоалифатическую группу,

R³ является водородом или (C₁-C₈)алкилом,

Z является



где R⁴ и R⁵ независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₈)алкилом или совместно образуют (C₃-C₈)циклоалифатическую группу, а

R⁶ является водородом или (C₁-C₈)алкилом,

или Z является пяти- - семичленным гетероциклом, содержащим один или более кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, азот и серу, или Z является (C₃-C₁₅)карбоциклической группой,

X является кислородом, серой, SO, SO₂, CH₂ или (C₁-C₈)алкиламиногруппой,

Y является галоидом, цианогруппой, нитрогруппой, карбоксильной группой, (C₁-C₈)алкилом, (C₁-C₈-галоалкилом, (C₁-C₈)алкоксигруппой, (C₁-C₈)алкил-карбонильной группой, (C₁-C₈)алкоксикарбонильной группой, (C₆-C₁₀)арил-карбонильной группой, (C₆-C₁₀)арилоксикарбонильной группой, (C₁-C₈)алкиламиногруппой или ди(C₁-C₈)алкиламиногруппой,

или Y является пяти- - семичленным гетероциклом, содержащим один или более кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород, азот и серу,

или Y является (C₃-C₁₅)карбоциклической группой, необязательно замещенной группами, выбранными среди цианогруппы, галоида, нитрогруппы, карбоксильной группы, (C₁-C₈)алкила, галоид(C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкоксигруппы, (C₁-C₈)алкилкарбонильной группы, (C₁-C₈)алкоксикарбонильной группы, (C₁-C₈)алкиламиногруппы или ди(C₁-C₈)алкиламиногруппы, в количестве от одной до трех,

n является целым числом от 0 до 3,

m является целым числом от 1 до 2,

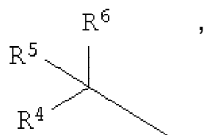
с тем условием, что соединение формулы (I) не является 2-циклогексилфеноксиуксусной кислотой, 4-хлор-2-циклогексилфеноксиуксусной кислотой, 4-фтор-2-циклогексилфеноксиуксусной кислотой, 4-метил-2-циклогексилфеноксиуксусной кислотой, 4-хлор-2-циклопентилфеноксиуксусной кислотой или 4-хлор-(2-(2)-аллилфенокси)уксусной кислотой.

5. Соединение формулы (I) согласно п.4, в котором

R¹ и R² независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₄)алкилом или совместно образуют (C₃-C₈)циклоалифатическую группу,

R³ является водородом,

Z является



где R⁴ и R⁵ независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₈)алкилом, или совместно образуют (C₃-C₈)циклоалкил, а

R⁶ является водородом или (C₁-C₈)алкилом,

X является кислородом, серой, CH₂ или (C₁-C₈)алкиламиногруппой,

Y является (C₃-C₁₅)карбоциклической группой, необязательно замещенной группами,

выбранными среди цианогруппы, галоида, нитрогруппы, карбоксильной группы, (C₁-C₈)алкила, галоид(C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкоксигруппы, (C₁-C₈)алкилкарбонильной группы, (C₁-C₈)алкоксикарбонильной группы, (C₁-C₈)алкиламиногруппы или ди(C₁-C₈)алкиламиногруппы, в количестве от одной до трех,

n является целым числом от 0 до 3,

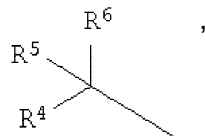
m является целым числом от 1 до 2.

6. Соединение формулы (I) согласно п.5, в котором

R¹ и R² независимо друг от друга являются водородом или (C₁-C₄)алкилом,

R³ является водородом,

Z является



где R⁴ и R⁵ совместно образуют (C₅-C₈)циклоалифатическую группу, а

R⁶ является водородом или (C₁-C₄)алкилом,

X является кислородом или серой,

Y является (C₃-C₁₀)карбоциклической группой, необязательно замещенной группами, выбранными среди цианогруппы, галоида, нитрогруппы, карбоксильной группы, (C₁-C₄)алкила, галоид(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкоксигруппы, (C₁-C₄)алкилкарбонильной группы, (C₁-C₄)алкоксикарбонильной группы, (C₁-C₄)алкиламиногруппы или ди(C₁-C₄)алкиламиногруппы, в количестве от одной до трех,

Y находится в пара-положении по отношению к X, а Z находится в орто-положении по отношению к X,

n является единицей и

m является единицей.

7. Соединение согласно п.1, как описано здесь, по существу, со ссылкой на любой из примеров.

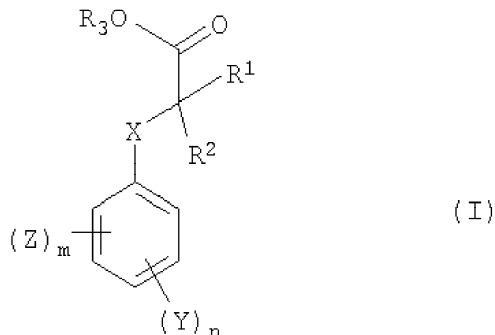
8. Применение соединения формулы (I) согласно любому из пп.1-7 для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительного или аллергического состояния, в особенности воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

9. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного ингредиента соединение согласно любому из пп.1-7 в необязательном сочетании с его фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

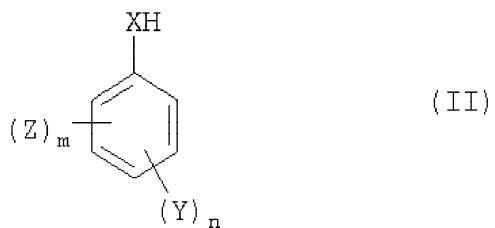
10. Соединение согласно любому из пп.4-6 для применения в качестве лекарственного средства.

11. Способ получения соединений формулы I, как они определены в п.1, в свободной форме или в форме соли, включающий:

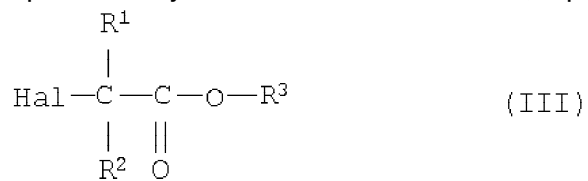
(а) (A) для получения соединений формулы (I), в которых R³ является водородом, введение соединения формулы (I), в котором R³ является (C₁-C₈)алкилом,



в реакцию с гидроксидом натрия с целью гидролиза сложноэфирной группы или (Б) для получения соединений формулы (I), в которых R³ является (C₁-C₈)алкилом, введение соединения формулы (II)



в котором R^4 , R^5 , R^6 , X (X может являться только кислородом или серой), Y , Z , тип принимают указанные выше значения, в реакцию с соединением формулы (III)



в котором R^1 и R^2 принимают указанные выше значения, а

R^3 является (C_1 - C_8)алкилом, и

(б) выделение получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме соли.