



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2007147429/04**, 22.05.2006(30) Конвенционный приоритет:  
**24.05.2005 GB 0510585.3**(43) Дата публикации заявки: **27.06.2009** Бюл. № 18(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **24.12.2007**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2006/004844 (22.05.2006)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2006/125593 (30.11.2006)**

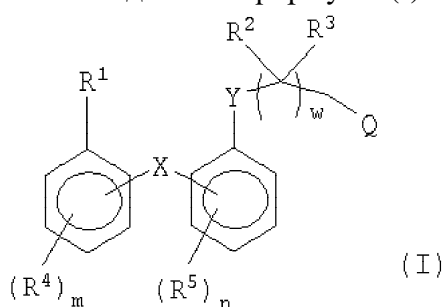
Адрес для переписки:  
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11**

(71) Заявитель(и):  
**НОВАРТИС АГ (CH)**

(72) Автор(ы):  
**БЭТТИГ Урс (GB),  
КОКС Брайан (GB),  
ДЖАНУС Дайана (GB),  
ЛЕБЛАНК Кэтрин (GB),  
САНДХЕМ Дейвид Эндрью (GB),  
ТЕРНЕР Кэтрин Луиса (GB),  
УОТСОН Саймон Джеймс (GB)**

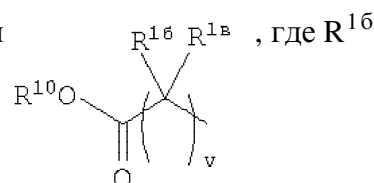
(54) **ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**(57) **Формула изобретения**

## 1. Соединение формулы (I)



в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в котором  
Q выбран из  $-C(O)OR^6$  и  $-C(O)N^7R^8$ ,

$R^1$  выбран из OH,  $R^{1a}S-$ ,  $R^{1a}O-$  и  $R^{1a}NR^9-$ , где  $R^{1a}$  является



и  $R^{1b}$  независимо друг от друга являются водородом,  $(C_1-C_8)$ алкилом или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двухвалентную

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалифатическую группу,

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо друг от друга являются водородом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двухвалентную (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалифатическую группу,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо друг от друга являются галоидом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, галоид(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)карбоциклической группой, нитрогруппой, цианогруппой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилтионильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилсульфонильной группой, галоид(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилсульфонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилкарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксикарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксигруппой, галоид(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксигруппой, карбоксигруппой, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, аминогруппой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламиногруппой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминогруппой, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламино]сульфонильной группой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминосульфонильной группой, аминокарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламинокарбонильной группой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминокарбонильной группой или гетероциклической группой, содержащей от 4 до 10 атомов и включающей один или более гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, азота и серы,

R<sup>6</sup> выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы] и (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы,

R<sup>7</sup> является водородом или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом,

R<sup>8</sup> является (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)циклоалкилом,

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо друг от друга выбраны из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы] и [(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы],

X является -CH<sub>2</sub>-, -CH[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]-, -CO-, -CH(OH)-, -CH[O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]-, -C(галоид)<sub>2</sub>-, -O-, -S-, -SO- или -SO<sub>2</sub>-,

Y является -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- или -NR<sup>11</sup>[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]-,

R<sup>11</sup> выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы] и (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы,

m и n независимо друг от друга являются целыми числами от 0 до 3,

v является целым числом от 1 до 3, и

w является целым числом от 0 до 3, при том условии, что если Q является водородом, то w является целым числом от 1 до 3, с тем условием, что упомянутое соединение формулы (I) не является

[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)-4-хлорфенокси]уксусной кислотой,

[2-(2-карбоксиметокси-5-метилбензил)-4-метилфенокси]уксусной кислотой,

2-{2-[2-(1-карбокси-1-метилэтокси)-5-хлорбензил]-4-хлорфенокси}-

2-метилпропионовой кислотой,

2-{2-[(1-карбоксиэтокси)-5-хлор-3-метилбензил]-4-хлор-6-метилфенокси}пропионовой кислотой, 3',3'-[метилден-бис-[(4-метил-2,1-фенилен)бис-пропановой кислотой,

диэтиловым эфиром

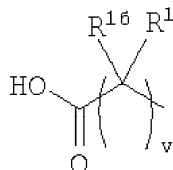
2,2'-[метилден-бис[[4-(1,1-диметилэтил)-2,1-фенилен]окси]]бис-уксусной кислоты,

2,2'-[метилден-бис[(3,4,6-трихлор-2,1-фенилен)окси]]бис-уксусной кислотой, моонатриевой сольо  
 4-[4-хлор-2-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]фенокси]бутановой кислотой, динатриевой сольо  
 4-[4-хлор-2-[(4-хлор-2,1-фенилен)окси]]бутановой кислотой, [4-хлор-2-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]фенокси]уксусной кислотой,  
 2,2'-[метилден-бис-[(4-хлор-2,1-фенилен)окси]]бис-уксусной кислотой,  
 [тио-бис-[(4,6-дихлор-о-фенилен)окси]]диуксусной кислотой,  
 3,3'-[метилден-бис-[(3,4,6-трихлор-о-фенилен)окси]]дипропионовой кислотой,  
 2,2'-[метилден-бис-[(4-метил-2,1-фенилен)окси]]бис-уксусной кислотой или диэтиловым эфиром 2,2'-[метилден-бис-[(4-метил-2,1-фенилен)окси]]бис-уксусной кислотой.

2. Соединение формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в котором

Q выбран из  $-C(O)OR^6$  и  $-NR^7C(O)R^8$ ,

$R^1$  выбран из OH и  $R^{16} R^{17}$ , где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо друг от друга выбраны



из водорода и  $(C_1-C_8)$ алкила,

$R^2$  и  $R^3$  являются водородом,

$R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга выбраны из водорода, галоида, нитрогруппы и  $(C_1-C_8)$ алкила,

X является  $-CH_2-$ ,  $-CH[(C_1-C_8)алкил]-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,

$-CH[O(C_1-C_8)алкил]-$ ,  $-C(галоид)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$ ,

Y является  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$  или  $-NR^{11}(C_1-C_8)алкилом$ , где  $R^{11}$  выбран из водорода,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_3-C_{15})$ циклоалкила,

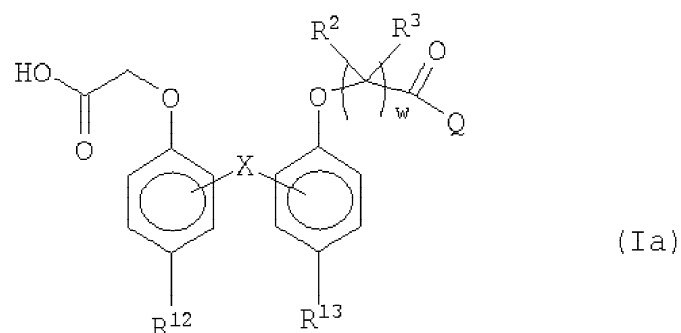
$(C_1-C_8)алкил[(C_6-C_{15})ароматической карбоциклической группы]$  или  $(C_6-C_{15})ароматической карбоциклической группы$ ,

m и n являются 1,

v является целым числом от 1 до 3, и

w является 1.

3. Соединение согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в котором соединение соответствует формуле (Ia)



в которой Q выбран из  $-C(O)OR^6$  и  $-C(O)NR^7R^8$ ,

$R^2$  и  $R^3$  являются водородом,

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

$R^7$  является водородом,

$R^8$  является  $(C_3-C_{15})$ циклоалкилом,

$R^{12}$  и  $R^{13}$  независимо друг от друга являются водородом, галоидом, нитрогруппой или  $(C_1-C_8)$ алкилсульфонильной группой,

X является  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$ , и

w является 1.

4. Соединение согласно п.1, выбранное из:

[4-хлор-2-(5-хлор-2-метоксикарбонилметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-хлор-2-(5-хлор-2-этоксикарбонилметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-хлор-2-(5-хлор-2-изобутоксикарбонилметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-хлор-2-(5-хлор-2-изопропоксикарбонилметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-бром-2-(5-бром-2-карбоксиметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-хлор-2-(5-хлор-2-циклопропилкарбамоилметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)фенокси]уксусной кислоты,

[4-фтор-2-(5-фтор-2-карбоксиметоксибензил)фенокси]уксусной кислоты,

[2-(2-карбоксиметокси-5-фторбензил)-4-фторфенокси]уксусной кислоты,

{4-хлор-2-[2-карбоксиметокси-5-хлорфенилсульфанил]фенокси}уксусной кислоты,

{4-хлор-2-[бензолсульфонил-5-хлор-2-карбоксиметокси]фенокси}уксусной кислоты,

4-[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)-4-хлорфенокси]масляной кислоты,

[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)-4-нитрофенокси]уксусной кислоты,

2-[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)-4-хлорфенокси]-2-метилпропионовой кислоты,

3-[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензил)фенил]пропионовой кислоты,

[2-(2-карбоксиметокси-5-хлорбензоил)-4-хлорфенокси]уксусной кислоты, и

[2-(2-карбоксиметокси-5-метансульфонилбензил)-4-хлорфенокси]уксусной кислоты.

5. Соединение согласно любому из пп.1-4 для применения в качестве лекарственного средства.

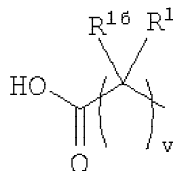
6. Фармацевтические композиции, содержащие соединение, согласно любому из пп.1-4.

7. Применение соединения согласно любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных рецептором  $CRTh_2$ .

8. Применение соединения согласно любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительного или аллергического состояния, в особенности воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

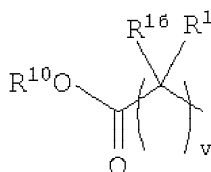
9. Способ получения соединений формулы I, как они определены в п.1, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

(1) (A) для получения соединений формулы (I), в которых R является  $R^{1a}S-$ ,  $R^{1a}O-$  или  $R^{1a}NR^9$ , где  $R^{1a}$  является



, а все остальные символы отвечают

вышеприведенным определениям, расщепляют сложноэфирную группу  $-COOR^{10}$  в соединении формулы (I), в котором  $R^1$  является  $R^{1a}S-$ ,  $R^{1a}O-$  или  $R^{1a}NR^9$ , где  $R^{1a}$  является



(C-C)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы] и

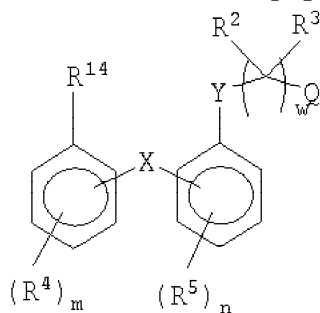
(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы а все остальные символы отвечают вышеприведенным определениям,

(Б) для получения соединений формулы (I), в которых R<sup>1</sup> является OH, Q является -COOH, а все остальные символы отвечают вышеприведенным определениям, расщепляют соответствующим образом сложноэфирную группу в соединении формулы (I), в котором Q является -COOR, R<sup>1</sup> является OH, R<sup>6</sup> является (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группой] или (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группой, а все остальные символы отвечают вышеприведенным определениям, или

(В) для получения соединений формулы (I), в которых Q является -COOR<sup>6</sup> или -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>6</sup> является (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группой] или (C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группой, а R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> принимают вышеуказанные значения, этерифицируют или амидируют соответствующим образом соединение формулы (I), в котором Q является -COOH, и

(2) выделяют получаемое таким образом соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

#### 10. Соединение формулы (III)



в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в котором Q является -C(O)OR<sup>6</sup>,

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо друг от друга являются водородом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двухвалентную (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалифатическую группу,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо друг от друга являются галоидом, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, галоид(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, (C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)карбоциклической группой, нитрогруппой, цианогруппой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилсульфонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилкарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксикарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксигруппой, галоид(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксигруппой, карбоксигруппой, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом, аминогруппой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламиногруппой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминогруппой, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, [(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламино]сульфонильной группой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминосудфонильной группой, аминакарбонильной группой, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкиламинакарбонильной группой, ди[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил]аминокарбонильной группой или гетероциклической группой,

содержащей от 4 до 10 атомов и включающей один или более гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, азота и серы,

$R^6$  выбран из водорода,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_3-C_5)$ циклоалкила,  $(C_1-C_8)$ алкил $[(C_6-C_{15})$ ароматической карбоциклической группы] и  $(C_6-C_{15})$ ароматической карбоциклической группы,

X является  $-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH[O(C_1-C_8)$ алкил $]-$ ,  $-C(галлоид)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$ ,

Y является  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$  или  $-NR^{11}[(C_1-C_8)$ алкил $]-$ ,

$R^{11}$  выбран из водорода,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_3-C_{15})$ циклоалкила,  $(C_1-C_8)$ алкил $[(C_6-C_{15})$ ароматической карбоциклической группы] и  $(C_6-C_{15})$ ароматической карбоциклической группы,

$R^{14}$  является  $-(CR^{1b}R^{1v})_pCN$ , где  $R^{1b}$  и  $R^{1v}$  независимо друг от друга являются водородом или  $(C_1-C_8)$ алкилом,

m и n независимо друг от друга являются целыми числами от 0 до 3,

p является целым числом от 0 до 2, и

w является целым числом от 0 до 3.