



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.пov.  
И.А.Веселицкой, рег. № 11

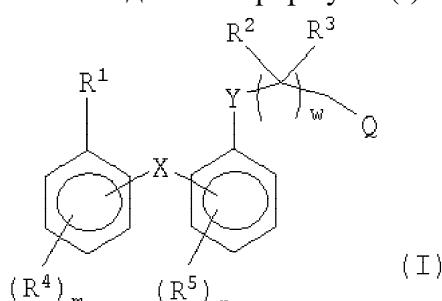
(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
БЭТТИГ Урс (GB),  
КОКС Брайан (GB),  
ДЖАНУС Дайана (GB),  
ЛЕБЛАНК Кэтрин (GB),  
САНДХЕМ Дэйвид Эндрю (GB),  
ТЕРНЕР Кэтрин Луиса (GB),  
УОТСОН Саймон Джеймс (GB)

A

## (54) ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

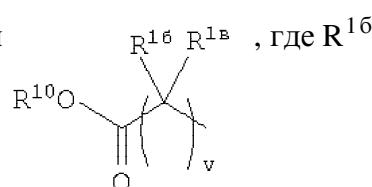
## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы (I)



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

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



и  $\text{R}^{1B}$  независимо друг от друга являются водородом,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилом или вместе с  
атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двухвалентную

RU 2007147429 A

$(C_3-C_8)$ циклоалифатическую группу,

$R^2$  и  $R^3$  независимо друг от друга являются водородом,  $(C_1-C_8)$ алкилом или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют двухвалентную  $(C_3-C_8)$ циклоалифатическую группу,

$R^4$  и  $R^5$  независимо друг от друга являются галоидом,  $(C_1-C_8)$ алкилом, галоид $(C_1-C_8)$ алкилом,  $(C_3-C_{15})$ карбоциклической группой, нитрогруппой, цианогруппой,  $(C_1-C_8)$ алкилтионильной группой,  $(C_1-C_8)$ алкилсульфонильной группой, галоид $(C_1-C_8)$ алкилсульфонильной группой,  $(C_1-C_8)$ алкилкарбонильной группой,  $(C_1-C_8)$ алкоксикарбонильной группой,  $(C_1-C_8)$ алкоксигруппой, галоид $(C_1-C_8)$ алкоксигруппой, карбоксигруппой, карбокси $(C_1-C_8)$ алкилом, аминогруппой,  $(C_1-C_8)$ алкиламиногруппой, ди $[(C_1-C_8)$ алкил]аминогруппой,  $SO_2NH_2$ ,  $[(C_1-C_8)$ алкиламино]сульфонильной группой, ди $[(C_1-C_8)$ алкил]аминосульфонильной группой, аминокарбонильной группой,  $(C_1-C_8)$ алкиламинокарбонильной группой, ди $[(C_1-C_8)$ 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,

$R^7$  является водородом или  $(C_1-C_8)$ алкилом,

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

$R^9$  и  $R^{10}$  независимо друг от друга выбраны 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],

$X$  является  $-CH_2-$ ,  $-CH[(C_1-C_8)$ алкил] $-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH[O(C_1-C_8)$ алкил] $-$ ,  $-C(\text{галоид})_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  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,

$m$  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'-[метилен-бис-[(4-метил-2,1-фенилен)бис-пропановой кислотой,

диэтиловым эфиром

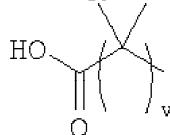
2,2'-[метилен-бис[[4-(1,1-диметилэтил)-2,1-фенилен]окси]]бис-уксусной кислоты,

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

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

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

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{OH}$  и  $\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{18}$ , где  $\text{R}^{16}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо друг от друга выбраны



из водорода и  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ алкила,

$\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  являются водородом,

$\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо друг от друга выбраны из водорода, галоида, нитрогруппы и  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ алкила,

X является  $-\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}[(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)\text{алкил}]\text{-}$ ,  $-\text{CO-}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{-}$ ,

$-\text{CH}[\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)\text{алкил}]\text{-}$ ,  $-\text{C}(\text{галоид})_2\text{-}$ ,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{SO-}$  или  $-\text{SO}_2\text{-}$ ,

Y является  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}$  или  $-\text{NR}^{11}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)\text{алкил}$ , где  $\text{R}^{11}$  выбран из водорода,  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ алкила,  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{15})$ циклоалкила,

$(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ алкил[ $(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{15})$ ароматической карбоциклической группы] или

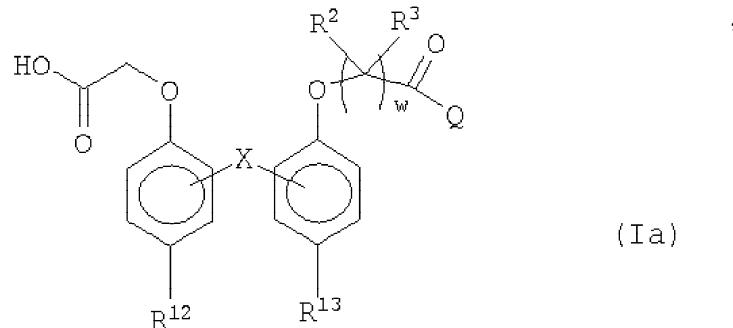
$(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{15})$ ароматической карбоциклической группы,

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  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$  и  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ ,

$\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  являются водородом,

$\text{R}^6$  является водородом или  $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_8)$ алкилом,

$\text{R}^7$  является водородом,

$\text{R}^8$  является  $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_{15})$ циклоалкилом,

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

Х 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-изобутилоксикарбонилметоксибензил)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-циклогексилкарбамоилметоксибензил)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.

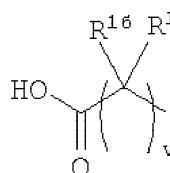
6. Фармацевтические композиции, содержащие соединение, согласно любому из пп.1-4.

7. Применение соединения согласно любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных рецептором  $CRTH_2$ .

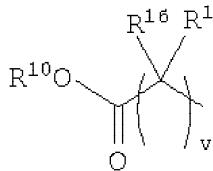
8. Применение соединения согласно любому из пп.1-4 для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительного или аллергического состояния, в особенности воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

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



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<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил[(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы] и

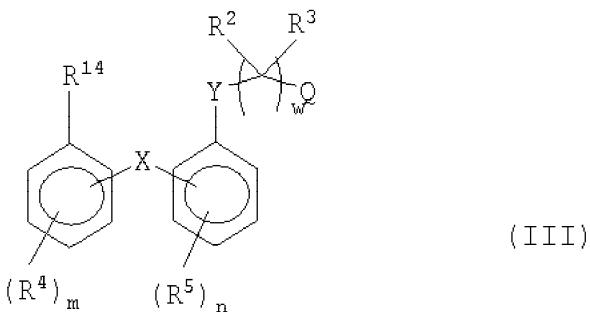
(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)ароматической карбоциклической группы а все остальные символы отвечают вышеприведенным определениям,

(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]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,

$R^6$  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  $-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH[O(C_1-C_8)алкил]-$ ,  $-C(\text{галоид})_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  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  $-(CR^{16}R^{18})_pCN$ , где  $R^{16}$  и  $R^{18}$  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.