



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2008146383/04**, **24.04.2007**(30) Конвенционный приоритет:  
**25.04.2006 US 60/794,702**(43) Дата публикации заявки: **27.05.2010** Бюл. № 15(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: **25.11.2008**(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/009925 (24.04.2007)**(87) Публикация РСТ:  
**WO 2007/127196 (08.11.2007)**

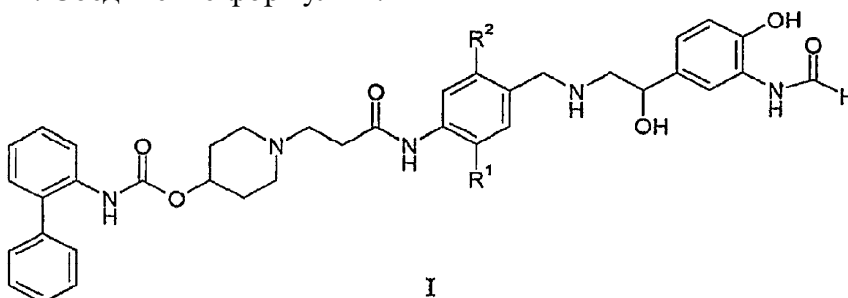
Адрес для переписки:  
**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):  
**ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)**(72) Автор(ы):  
**КОЛЬСОН Пьер-Жан (US),  
ХЬЮЗ Адам (US),  
ХАСФЕЛД Крейг (US),  
МАММЕН Матай (US),  
РАПТА Мирослав (US)**

(54) **ДИАЛКИЛФЕНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ АГОНИСТИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ  $\beta_2$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ И  
АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ МУСКАРИНОВЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ**

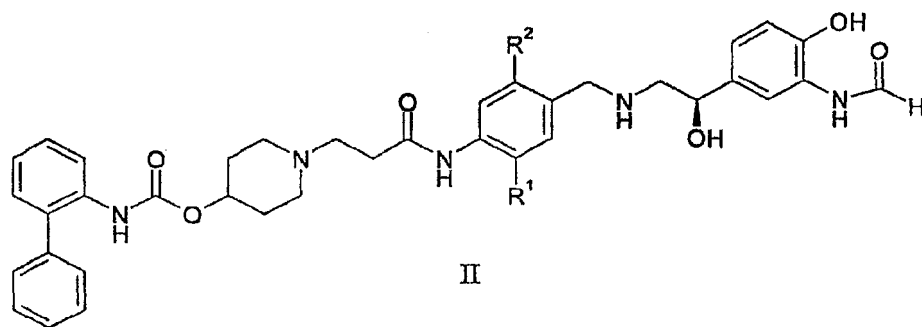
(57) **Формула изобретения**

1. Соединение формулы I:

в которой  $R^1$  представляет собой метил или этил; $R^2$  представляет собой метил или этил;

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или стереоизомер.

2. Соединение по п.1 формулы II:

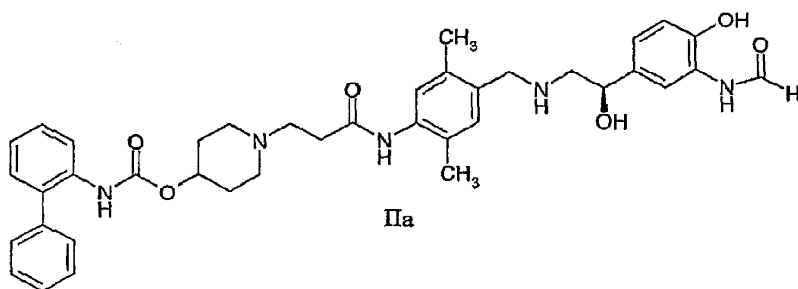


в которой R<sup>1</sup> представляет собой метил или этил;

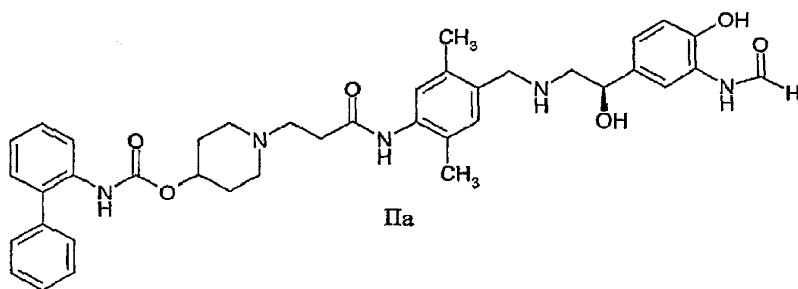
R<sup>2</sup> представляет собой метил или этил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 формулы IIa:



4. Соединение по п.1, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы IIa:



5. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-4.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) соединение по любому из пп.1-4;

(b) стероидное противовоспалительное средство; и

(c) фармацевтически приемлемый носитель.

7. Комбинация терапевтических средств, включающая:

(a) соединение по любому из пп.1-4; и

(b) стероидное противовоспалительное средство.

8. Набор, включающий:

(a) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из пп.1-4 и первый фармацевтически приемлемый носитель; и

(b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую стероидное противовоспалительное средство и второй фармацевтически приемлемый носитель; где первая и вторая фармацевтические композиции представляют собой отдельные фармацевтические композиции.

9. Способ лечения заболевания легких, причем способ включает введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4.

10. Способ лечения хронического обструктивного заболевания легких или астмы,

причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4.

11. Способ индукции бронходилатации у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему вызывающего бронходилатацию количества соединения по любому из пп.1-4.

12. Способ антагонизации мускаринового рецептора и агонизации  $\beta_2$ -адренергического рецептора у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему соединения по любому из пп.1-4.

13. Способ применения соединения по любому из пп.1-4 в качестве инструмента исследования, причем способ включает проведение биологического теста с использованием соединения по любому из пп.1-4.

14. Способ оценки тестируемого соединения в биологическом тесте, причем способ включает:

(а) проведение биологического теста с тестируемым соединением с получением результата первого тестирования;

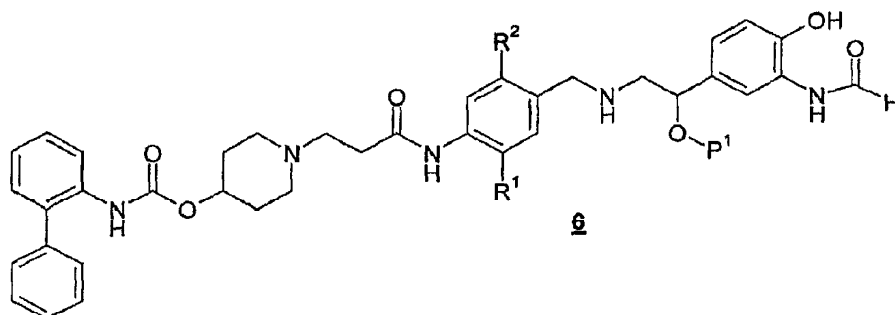
(б) проведение биологического теста с соединением по любому из пп.1-4 с получением результата второго тестирования; где тестирование на стадии (а) проводят перед тестированием, после тестирования или одновременно с тестированием на стадии (б); и

(с) сравнение результата первого тестирования, полученного на стадии (а), с результатом второго тестирования, полученным на стадии (б).

15. Способ по п.14, где биологический тест представляет собой тест на связывание с мускариновым рецептором или тест на связывание с  $\beta_2$ -адренергическим рецептором.

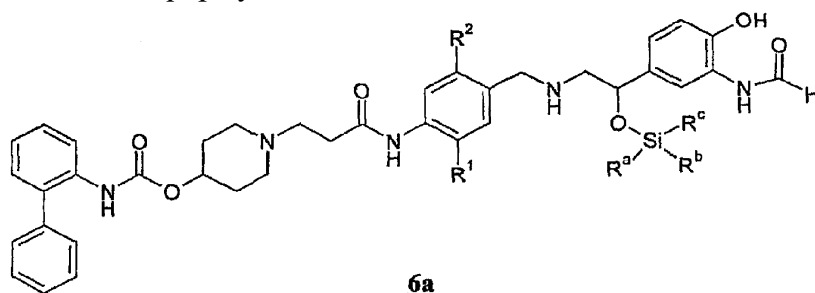
16. Способ по п.14, где биологический тест представляет собой тест на бронхопротекцию у млекопитающего.

17. Способ получения соединения по п.1, причем способ включает снятие защиты с соединения формулы б:



в которой  $P^1$  представляет собой гидроксилзащитную группу, с получением соединения формулы I.

18. Способ получения соединения по п.1, причем способ включает снятие защиты с соединения формулы ба:

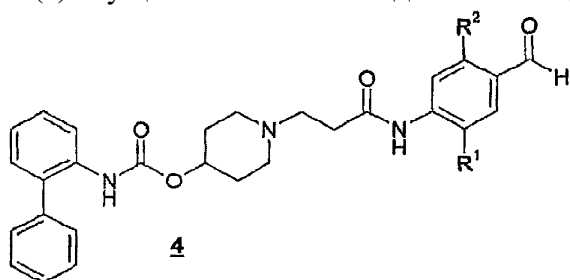


в которой  $R^a$ ,  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбирают из  $C_{1-4}$ алкила, фенила,  $-C_{1-4}$ алкил-(фенил), или один из  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  представляет собой  $-O-(C_{1-4}$ алкил); с получением

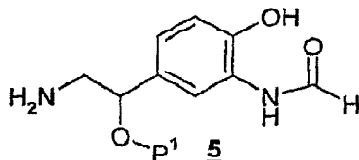
соединения формулы I.

19. Способ получения соединения по п.1, причем способ включает:

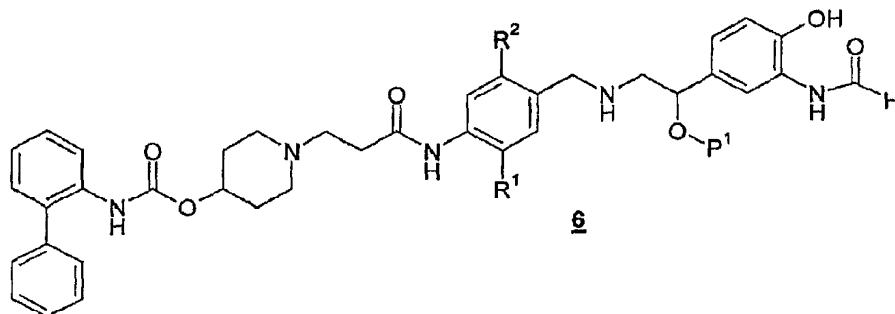
(а) осуществление взаимодействия соединения формулы 4:



с соединением формулы 5:



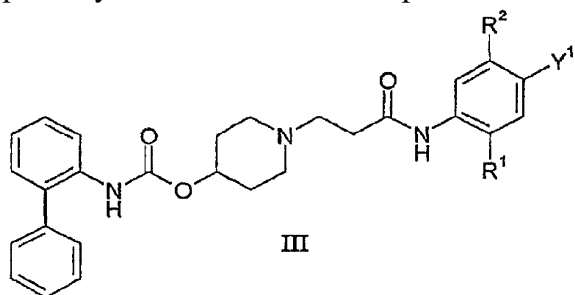
в которой P<sup>1</sup> представляет собой гидроксилзащитную группу, в присутствии восстановителя с получением соединения формулы 6:



и (б) снятие защиты с соединения формулы 6 с получением соединения формулы I.

20. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения по п.1, причем способ включает осуществление взаимодействия соединения формулы I в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой кислотой.

21. Промежуточное соединение для получения соединения по любому из пп.1-4, где промежуточное соединение представляет собой соединение формулы III:



в которой Y<sup>1</sup> выбирают из -CHO, -CN, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OR<sup>3a</sup>)OR<sup>3b</sup>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>3c</sup>, брома и йода, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбирают из C<sub>1-6</sub>алкила, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> объединены с образованием C<sub>2-6</sub>алкилена, R<sup>3c</sup> выбирают из C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>1</sup> представляет собой метил или этил;

R<sup>2</sup> представляет собой метил или этил;

или его соль или стереоизомер.

22. Соединение по п.21, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой метил.

23. Соединение по п.21, где Y<sup>1</sup> представляет собой -CHO.

24. Соединение по п.21, где  $Y^1$  представляет собой -CHO; и  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой метил.

25. Соединение по п.4, где соединение представляет собой соль L-винной кислоты сложного 1-[2-(4- { [(R)-2-(3-формиламино-4-гидроксифенил)-2-гидроксиэтиламино] метил }-2,5-диметилфенилкарбамоил)этил]пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты.

26. Соединение по любому из пп.1-4 для применения в терапии.

27. Применение соединения по любому из пп.1-4 для производства лекарственного средства для лечения заболевания легких.

RU 2008146383 A

RU 2008146383 A