



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.пov. А.В.Мишу, рег.№ 364

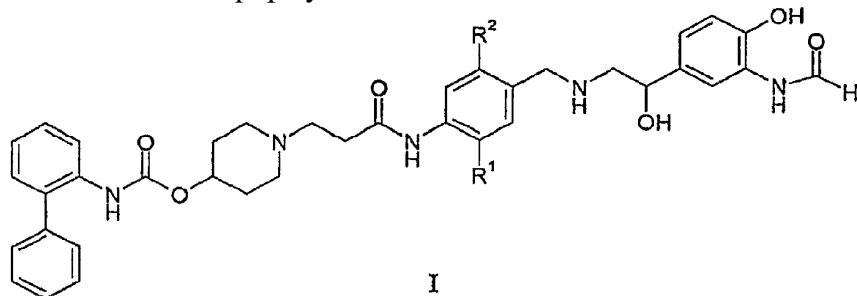
(71) Заявитель(и):
ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
КОЛЬСОН Пьер-Жан (US),
ХЬЮЗ Адам (US),
ХАСФЕЛД Крейг (US),
МАММЕН Матай (US),
РАПТА Мирослав (US)

RU 2008146383 A

(54) ДИАЛКИЛФЕНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ОБЛАДАЮЩИЕ АГОНИСТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ И
АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ МУСКАРИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

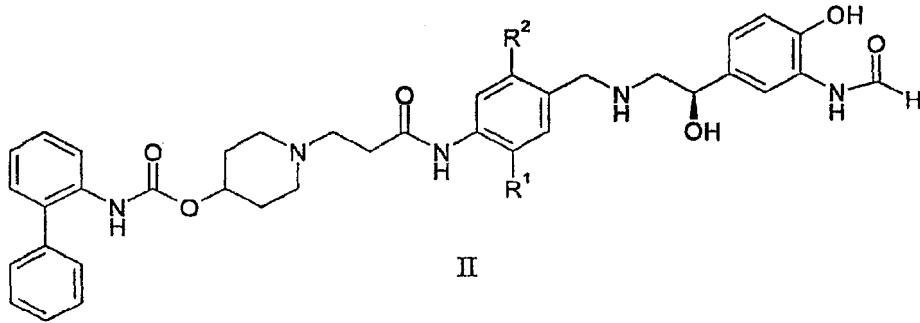
1. Соединение формулы I:

в которой R¹ представляет собой метил или этил;R² представляет собой метил или этил;

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

2. Соединение по п.1 формулы II:

RU 2008146383 A

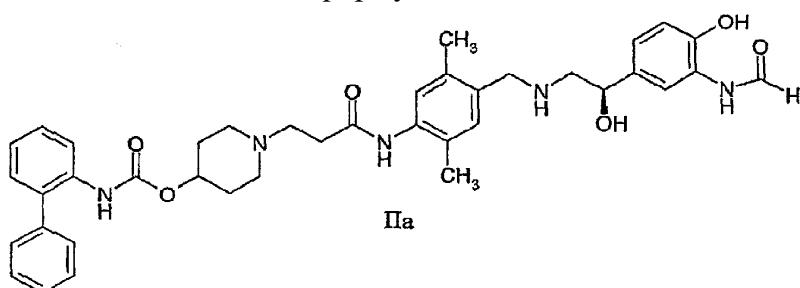


в которой R^1 представляет собой метил или этил;

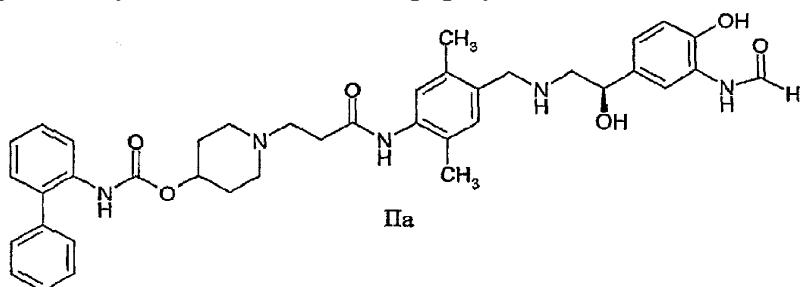
R^2 представляет собой метил или этил;

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:

- (а) соединение по любому из пп.1-4;
- (б) стероидное противовоспалительное средство; и
- (с) фармацевтически приемлемый носитель.

7. Комбинация терапевтических средств, включающая:

- (а) соединение по любому из пп.1-4; и
- (б) стероидное противовоспалительное средство.

8. Набор, включающий:

- (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из пп.1-4 и первый фармацевтически приемлемый носитель; и
- (б) 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 β_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 teste, причем способ включает:

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

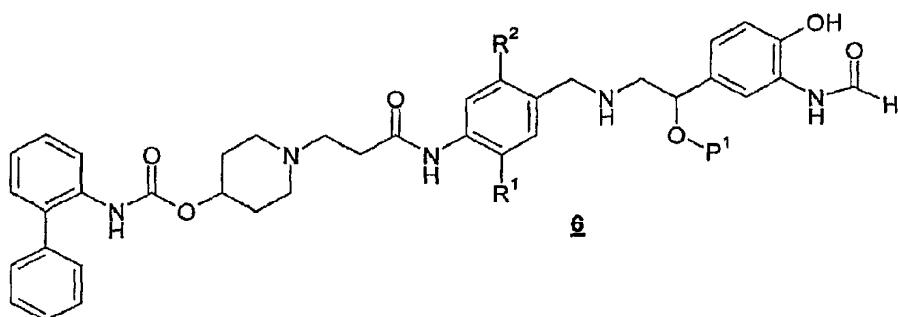
(б) проведение биологического теста с соединением по любому из пп.1-4 с получением результата второго тестирования; где тестирование на стадии (а) проводят перед тестированием, после тестирования или одновременно с тестированием на стадии (б); и

(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 β_2 -адренергическим рецептором.

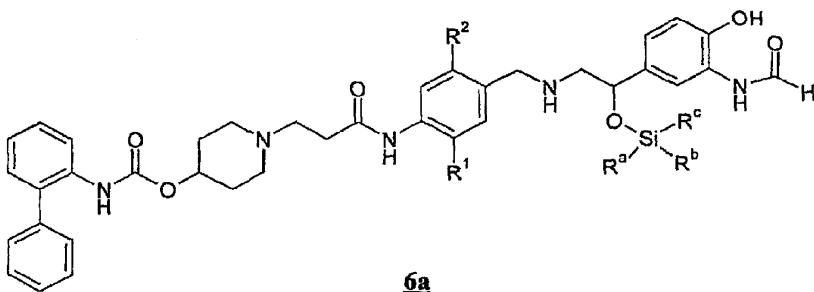
16. Способ по п.14, где биологический тест представляет собой тест на бронхопротекцию у млекопитающего.

17. Способ получения соединения по п.1, причем способ включает снятие защиты с соединения формулы 6:



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 6a:

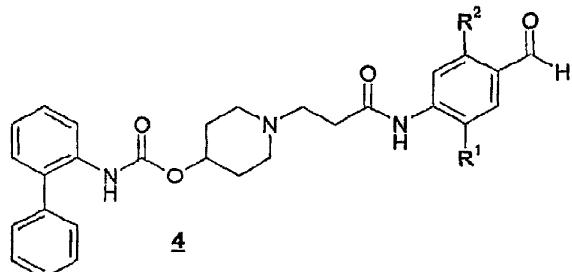


в которой R^a , R^b и R^c независимо выбирают из C_{1-4} алкила, фенила, $-C_{1-4}$ алкил-(фенил), или один из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} представляет собой $-O-(C_{1-4}$ алкил); с получением

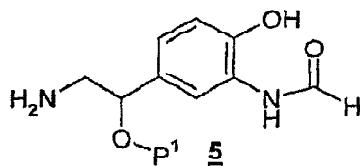
соединения формулы I.

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

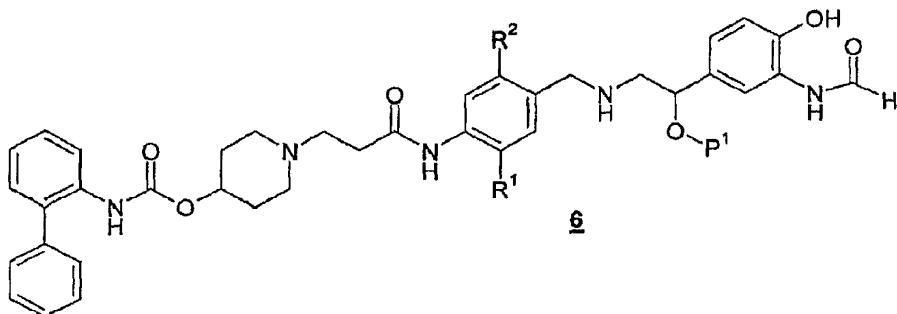
(а) осуществление взаимодействия соединения формулы 4:



с соединением формулы 5:



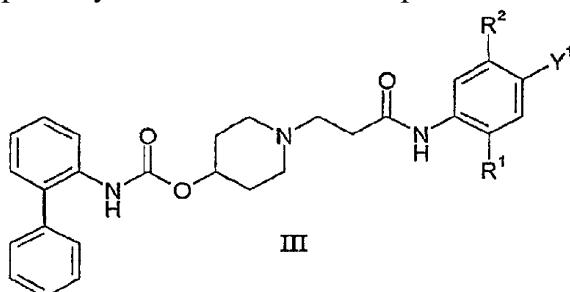
в которой P^1 представляет собой гидроксилзащитную группу, в присутствии восстановителя с получением соединения формулы 6:



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^1 выбирают из $-CHO$, $-CN$, $-CH_2OH$, $-CH(OR^{3a})OR^{3b}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{3c}$, брома и йода, где R^{3a} и R^{3b} независимо выбирают из C_{1-6} алкила, или R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием C_{2-6} алкилена, R^{3c} выбирают из C_{1-6} алкила;

R^1 представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой метил или этил;

или его соль или стереоизомер.

22. Соединение по п.21, где R^1 и R^2 представляют собой метил.

23. Соединение по п.21, где Y^1 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-гидроксигидрофениламино]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.