

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012155691/04, 30.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.06.2010 EP 10166894.5

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2014 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.12.2012(86) Заявка РСТ:
EP 2011/058802 (30.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/160919 (29.12.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

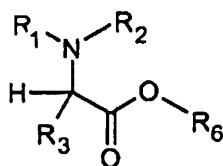
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (ИТ)

(72) Автор(ы):

**АМАРИ Габриэле (ИТ),
РИККАБОНИ Мауро (ИТ)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ СЛОЖНОГО АМИНОЭФИРА АЛКАЛОИДА И ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
КОМПОЗИЦИИ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

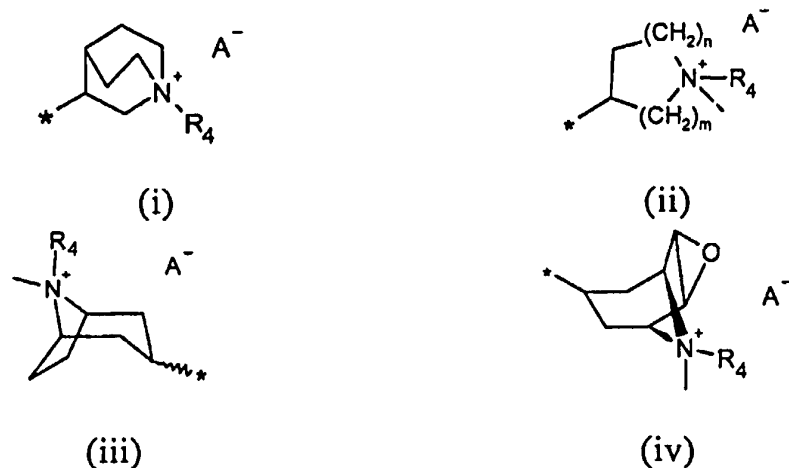
где R₁ выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, арила, (C₃-C₈)циклоалкила, арил(C₁-C₆)алкила и гетероарила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксо, SH, NH₂, NO₂, CN, CONHR₅, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)алкилсульфанила, (C₁-C₁₀)алкилсульфинила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)галогеналкокси;

R₂ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксо, SH, NH₂, NO₂, CN, CONHR₅, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)алкилсульфанила,

(C₁-C₆)алкилсульфинила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)галогеналкокси;

R₃ представляет собой Н или его выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, арила, (C₃-C₈)циклоалкила и гетероарила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, ОН, оксо, SH, NH₂, NO₂, CN, CONHR₅, CON(R₅)₂, CO₂R₅, (C₁-C₆)алкилсульфинила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)галогеналкокси;

R₆ представляет группу формулы (i), или (ii), или (iii), или (iv)

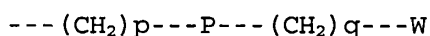


где m=1, 2 или 3;

n=1, 2 или 3;

A⁻ представляет собой физиологически приемлемый анион;

R₄ - собой группу формулы (Y)



(Y)

где p равен 0 или целому числу от 1 до 4;

q равен 0 или целому числу от 1 до 4;

P представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, ОН, оксо, SH, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NH₂, NHCOR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)алкилсульфанила,

(C₁-C₆)алкилсульфинила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси;

W выбирают из группы, состоящей из арила, (C₃-C₈)циклоалкила и гетероарила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, ОН, оксо, SH, NH₂, NO₂, CN, CONHR₅, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)алкилсульфанила, (C₁-C₆)алкилсульфинила, (C₁-C₆)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)галогеналкокси;

R₅ представляет собой Н или выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероарила и арила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, ОН, оксо, SH, NH₂, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₁₀)алкоксикарбонила, (C₁-C₆)алкилсульфанила, (C₁-C₆)алкилсульфинила, (C₁-C₆)

)алкилсульфонила, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₁-C₆)галогеналкокси;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R₁ представляет собой арил, арил(C₁-C₆)алкил или гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена, (C₁-C₆)алкила, CONHR₅ и CO₂R₅; R₂ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

3. Соединение по пп.1 или 2, где R₁ представляет собой фенил, бензил или тиофенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, определенными в п.1; R₂ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

4. Соединение по п.1, где R₃ выбирают из группы, состоящей из арила и гетероарила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена и (C₁-C₆)алкокси.

5. Соединение по пп.1 или 4, где R₃ выбирают из группы, состоящей из фенила, тиофенила, бензотиофенила и пиридила, необязательно замещенного, как указано в п.1.

6. Соединение по п.1, где R₆ представляет собой группу формулы (i) или (ii).

7. Соединение по п.1 или 6, где R₆ представляет собой группу формулы (i), где R₄ представляет собой группу формулы (Y), где p равняется 1, и q равняется 0, R представляет собой гетероарильную группу и W выбирают из группы, состоящей из арила, (C₃-C₈)циклоалкила и гетероарила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из атомов галогена, CN, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)алкокси.

8. Соединение по п.1 или 6, где R₆ представляет собой группу формулы (i), где R₄ представляет собой группу формулы (Y), где p равняется 1 и q равняется 0, R выбирают из оксадиазолила, оксазолила, триазолила, бензоимидазолила, тиазолила и изоксазолила и W выбирают из фенила, пиразолила, циклогексила, дигидробензофуранила, бензотиофенила, пиридинила, тиазолила, оксадиазолила и тиофенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из атомов галогена, CN, метила и метокси.

9. Соединение по п.7, где R₆ представляет собой группу формулы (i), где R₄ представляет собой группу формулы (Y), где p равняется 1 и q равняется 0, R выбирают из оксадиазолила, оксазолила, триазолила, бензоимидазолила, тиазолила и изоксазолила и W выбирают из фенила, пиразолила, циклогексила, дигидробензофуранила, бензотиофенила, пиридинила, тиазолила, оксадиазолила и тиофенила, необязательно замещенного одной или более группами, выбранными из атомов галогена, CN, метила и метокси.

10. Соединение по п.1 или 6, где R₆ представляет собой группу формулы (ii), где n и m равняются 1, R₄ представляет собой группу формулы (Y), где p = 1 и q = 0, R представляет собой гетероарил и W выбирают из группы, состоящей из арила и гетероарила.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп.1-10.

12. Соединение по п.1 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение по п.1 для применения при лечении бронхообструктивных или воспалительных заболеваний, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

14. Применение соединения формулы (I) по любому одному из пп.1-10 для приготовления лекарственного средства для предотвращения и/или лечения бронхообструктивных или воспалительных заболеваний, предпочтительно, астмы, или хронического бронхита, или хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

15. Комбинация соединения формулы (I) по любому одному из пп.1-10 с одним или более активными ингредиентами, выбранными из классов бета2-агонистов, кортикостероидов, ингибиторов P38 MAP киназы, IKK2, ингибиторов HNE, ингибитора PDE4, модуляторов лейкотриенов, NSAID и регуляторов образования и накопления слизи.

16. Фармацевтическая композиция для введения путем ингаляции, такая как порошки для ингаляции, содержащие пропеллентдозированные аэрозоли или не содержащие пропеллент-составы для ингаляции, включающая соединение формулы (I) по любому одному из пп.1-10.

R U 2 0 1 2 1 5 5 6 9 1 A

R U 2 0 1 2 1 5 5 6 9 1 A