

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

(21)(22) Заявка: 2012155690/04, 30.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.06.2010 EP 10166898.6

(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 2011/058801 (30.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/160918 (29.12.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

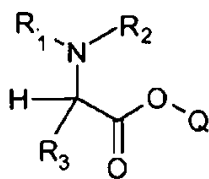
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.п.А. (ИТ)

(72) Автор(ы):

**АМАРИ Габриэле (ИТ),
РИККАБОНИ Мауро (ИТ),
КАЛИДЖУРИ Антонио (ИТ)**(54) **АЛКАЛОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЛОЖНЫХ АМИНОЭФИРОВ И ВКЛЮЧАЮЩИЕ ИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

где R₁ выбирают из группы, состоящей из арила, гетероарила, арил-(C₁-C₆)-алкила и гетероарил-(C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксогруппы, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)-алкилсульфанила, (C₁-C₆)-алкилсульфинила, (C₁-C₆)-алкилсульфонила, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-галогеналкила, (C₁-C₆)-алкоксила и (C₁-C₆)-галогеналкоксила;

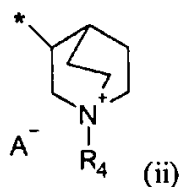
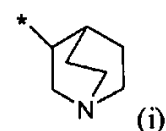
R₂ означает H или выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)-алкила, (C₃-C₈)-

циклоалкила и арил-(C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксогруппы, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)-алкилсульфанила, (C₁-C₆)-алкилсульфинила, (C₁-C₆)-алкилсульфонила, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-галогеналкила, (C₁-C₆)-алкоксила и (C₁-C₆)-галогеналкоксила;

R₃ выбирают из группы, состоящей из арила, гетероарила, арил-(C₁-C₆)-алкила и гетероарил-(C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксогруппы, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)-алкилсульфанила, (C₁-C₆)-алкилсульфинила, (C₁-C₆)-алкилсульфонила, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-галогеналкила, (C₁-C₆)-алкоксила и (C₁-C₆)-галогеналкоксила и арил-(C₁-C₆)-алкоксила;

R₅ выбирают, независимо в каждом случае, из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)-алкила, (C₂-C₆)-алкенила, (C₃-C₈)-циклоалкила, гетероарила и арила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксогруппы, SH, NH₂, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₆)-алкоксикарбонила, (C₁-C₆)-алкилсульфанила, (C₁-C₆)-алкил-сульфинила, (C₁-C₆)-алкилсульфонила, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-галогеналкила, (C₁-C₆)-алкоксила и (C₁-C₆)-галогеналкоксила;

Q означает группу формулы (i) или (ii)



где R₄ означает группу формулы (Y)

---(CH₂)_p---P---(CH₂)_q---W, (Y)

где p означает 0 или целое число от 1 до 4;

q означает 0 или целое число от 1 до 4;

P отсутствует или выбирают из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, CO, NR₅CH=CH, N(R₅)SO₂, N(R₅)COO, N(R₅)C(O), SO₂N(R₅), CO(O)N(R₅) и C(O)N(R₅);

W выбирают из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)-алкила, (C₂-C₆)-алкенила, (C₃-C₈)-циклоалкила, арила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, OH, оксогруппы, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкилсульфанила, (C₁-C₆)-алкилсульфинила, (C₁-C₆)-алкилсульфонила, (C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-галогеналкила, (C₁-C₆)-алкоксила и (C₁-C₆)-галогеналкоксила;

A⁻ означает физиологически приемлемый анион;

и его фармацевтически приемлемые соли;

где, по меньшей мере, один из R₁ и R₃ означает гетероарильную группу.

2. Соединение по п. 1, где R₁ выбирают из группы, состоящей из арила, гетероарила

и арил-(C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, COR₅, CO₂R₅, CON(R₅)₂, (C₁-C₆)-алкила и (C₁-C₆)-алкоксила; R₂ означает Н или (C₁-C₆)-алкил; Q означает группу формулы (i).

3. Соединение по п. 1 или 2, где R₁ выбирают из группы, состоящей из фенила, бензила и тиофенила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, COR₅, CO₂R₅, CON(R₅)₂, (C₁-C₆)-алкила и (C₁-C₆)-алкоксила, где R₅ означает Н или (C₁-C₆)-алкил; Q означает группу формулы (i); R₂ означает Н или метил.

4. Соединение по п. 1, где R₁ выбирают из группы, состоящей из арила, гетероарила и арил-(C₁-C₆)-алкила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, COR₅, CO₂R₅, CON(R₅)₂, (C₁-C₆)-алкила и (C₁-C₆)-алкоксила; R₂ означает Н или (C₁-C₆)-алкил; Q означает группу формулы (ii).

5. Соединение по п. 1 или 4, где R₁ выбирают из группы, состоящей из фенила, бензила и тиофенила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, COR₅, CO₂R₅, CON(R₅)₂, (C₁-C₆)-алкила и (C₁-C₆)-алкоксила, где R₅ означает Н или (C₁-C₆)-алкил; Q означает группу формулы (ii).

6. Соединение по п. 1, где R₃ выбирают из группы, состоящей из арила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, (C₁-C₆)-алкоксила, ОН и арил-(C₁-C₆)-алкоксила; Q означает группу формулы (i); R₂ означает Н или (C₁-C₆)-алкил.

7. Соединение по п. 1 или 6, где R₃ выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиофенила и бензотиофенила, необязательно замещенных, как указано в п. 1; Q означает группу формулы (i).

8. Соединение по п. 1, где R₃ выбирают из группы, состоящей из арила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из атомов галогена, (C₁-C₆)-алкоксила, ОН и арил-(C₁-C₆)-алкоксила; Q означает группу формулы (ii); R₂ означает Н или (C₁-C₆)-алкил.

9. Соединение по п. 1 или 8, где R₃ выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиенила и бензотиофенила, необязательно замещенных, как указано в п. 1; Q означает группу формулы (ii).

10. Соединение по п. 1, где Q означает группу формулы (ii); R₄ означает группу формулы (Y), где р означает 0, 1, 2 или 3, q означает 0, Р отсутствует или выбирают из группы, состоящей из О, СО и С(О)N(R₅), и W выбирают из группы, состоящей из арила, (C₂-C₆)-алкенила и гетероарила, необязательно замещенных одним или более заместителями, как в п. 1.

11. Соединение по п. 1 или 10, где Q означает группу формулы (ii); р означает 1, q означает 0, Р означает СО и W выбирают из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиофенила, изоксазолила и тиазолила, необязательно замещенных, как в п. 1.

12. Соединение по п. 1 или 10, где Q означает группу формулы (ii); р означает 3, q означает 0, Р означает О и W означает фенил, необязательно замещенный, как в п. 1.

13. Соединение по п. 1 или 10, где Q означает группу формулы (ii); р означает 2, q означает 0, Р отсутствует и W означает фенил, необязательно замещенный, как в п. 1.

14. Соединение по п. 1 или 10, где Q означает группу формулы (ii); p означает 1, q означает 0, R означает -CON(H)- и W означает пиридил, необязательно замещенный, как в п. 1.

15. Соединение по п. 1 или 10, где Q означает группу формулы (ii); p и q означают 0, R отсутствует и W означает метил.

16. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), как определено по любому одному из пп. 1-15, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

17. Фармацевтическая композиция, предназначенная для введения путем ингаляции, такая как порошки для ингаляции, содержащие пропеллентдозированные аэрозоли или не содержащие пропеллента готовые лекарственные формы для ингаляции, включающая соединение формулы (I) по любому одному из пп. 1-15.

18. Соединение формулы (I) по п. 1 для применения в качестве лекарственного средства.

19. Соединение формулы (I) по п. 1 для применения при лечении бронхиальных обструктивных или воспалительных заболеваний, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

20. Применение соединения формулы (I) по любому одному из пп. 1-15 для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения бронхиальных обструктивных или воспалительных заболеваний, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

21. Комбинация соединения формулы (I), как определено по любому одному из пп. 1-15, с одним или более активными ингредиентами, выбираемыми из классов бета2-агонистов, кортикостероидов, ингибиторов P38 MAP-киназы, IKK2, HNE-ингибиторов, PDE4-ингибитора, лейкотриеновых модуляторов, NSAID и регуляторов слизи.

22. Устройство, включающее фармацевтическую композицию по п. 16, которое может представлять собой ингалятор для сухого порошка с однократной или многократной дозой, ингалятор с измеряемой дозой и образующий легкий туман распылитель.