



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019120431, 21.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.12.2016 SE 1651706-2

(43) Дата публикации заявки: 22.01.2021 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.07.2019(86) Заявка РСТ:
GB 2017/053868 (21.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/115891 (28.06.2018)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,
Гизатуллин Шамиль Файзиевич

(71) Заявитель(и):

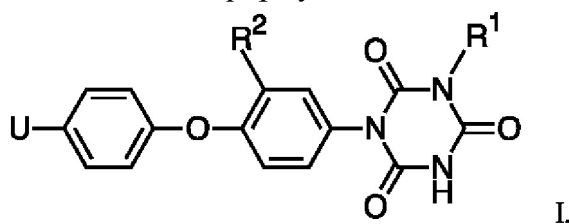
АЛЬЦЕКЬЮЭ ФАРМА АБ (SE)

(72) Автор(ы):

НОРДВАЛЛ, Гуннар (SE),
ФОРСЕЛЛ, Понтус (SE),
САНДИН, Йохан (SE)(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗИНТРИОНА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ
НЕЙРОТРОФИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И РЕЦЕПТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где:

R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными изC₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила, галогена, -OC₁₋₄галогеналкила или метилendiокси;
тиофенил, необязательно замещенный одной или более металльными группами;
бензофуранил; индолил; или C₁₋₄ алкил;R² представляет собой -OC₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одной или более метоксигруппами; илиC₁₋₄ алкил; иU выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ галогеналкил-S-, C₁₋₄ галогеналкил-S(O)- и

C_{1-4} галогеналкил-S(O)₂-,

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство для применения при лечении и/или профилактике заболевания, характеризующегося нарушенной передачей сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, у пациента с мутацией Val66Met в гене нейротрофического фактора головного мозга.

2. Способ лечения и/или профилактики заболевания, характеризующегося нарушенной передачей сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов у пациента с мутацией Val66Met в гене нейротрофического фактора головного мозга, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

3. Применение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, характеризующегося нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, у пациента с мутацией Val66Met в гене нейротрофического фактора головного мозга.

4. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C₁₋₂алкила, -OC₁₋₂алкила, Cl, F, -OC₁₋₂галогеналкила или метилendiокси; тиофенил, необязательно замещенный одной или более металными группами; бензофуранил; индолил; или C₁₋₄ алкил.

5. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-4, отличающиеся тем, что R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, метокси, Cl, F, -OCF₃ или метилendiокси; или C₁₋₄алкил.

6. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-5, отличающиеся тем, что R² представляет собой C₁₋₂алкил; или -OC₁₋₃алкил, необязательно замещенный одной или более метоксигруппами.

7. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что R² представляет собой метил, метокси, этокси, изопропокси или -OCH₂CH₂OCH₃.

8. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что U выбран из группы, состоящей из CF₃S-, CF₃S(O)- и CF₃S(O)₂-.

9. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что

R¹ представляет собой метил или фенил,

R² представляет собой C₁₋₂алкил, и

U выбран из группы, состоящей из C₁₋₂фторалкил-S-, C₁₋₂фторалкил-S(O)- и C₁₋₂фторалкил-S(O)₂-.

10. Соединение для применения, способ или применение по п. 9, отличающиеся тем, что соединение представляет собой 1-метил-3-(3-метил-4-{4-[(трифторметил)сульфанил]фенокси}фенил)-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

11. Соединение формулы I по любому из пп. 1 или 4-7, отличающееся тем, что

U выбран из группы, состоящей из C₁₋₄галогеналкил-S(O)- и C₁₋₄галогеналкил-S(O)₂-, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство для применения при лечении и/или профилактике заболевания, характеризующегося нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов.

12. Способ лечения и/или профилактики заболевания, характеризующегося нарушенной передачей сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 11 или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства.

13. Применение соединения по п. 11 или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, характеризующегося нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов.

14. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 11-13, отличающиеся тем, что

R^1 представляет собой метил или фенил,

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил, и

U выбран из группы, состоящей из C_{1-2} фторалкил-S(O)- и C_{1-2} фторалкил-S(O)₂-.

15. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 11-13, отличающиеся тем, что

R^1 представляет собой метил,

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, и

U выбран из группы, состоящей из C_{1-2} фторалкил-S(O)- и C_{1-2} фторалкил-S(O)₂-.

16. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-3 или 13-15, отличающееся тем, что соединение представляет собой

1-метил-3-[3-метил-4-(4-трифторметансульфонилфенокси)фенил]-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион,

1-метил-3-[3-метил-4-(4-трифторметансульфинилфенокси)фенил]-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион, или

его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство.

17. Соединение формулы I по п. 1, отличающееся тем, что

R^1 представляет собой C_{2-4} алкил; фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C_{1-4} алкила, $-OC_{1-4}$ алкила, галогена, $-OC_{1-4}$ галогеналкила или метилendiокси; тиофенил, необязательно замещенный одной или более металльными группами; бензофуранил; или индолил, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{2-4} алкил; фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из C_{1-2} алкила, $-OC_{1-2}$ алкила, Cl, F, $-OC_{1-2}$ галогеналкила или метилendiокси; тиофенил, необязательно замещенный одной или более металльными группами; бензофуранил; или индолил.

19. Соединение по п. 17 или 18, отличающееся тем, что R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, $-OCH_3$, Cl, F, $-OCF_3$ или метилendiокси.

20. Соединение по любому из пп. 17-19, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил, метокси, этокси, изопропокси или $-OCH_2CH_2OCH_3$.

21. Соединение по любому из пп. 17-20, отличающееся тем, что U выбран из группы, состоящей из CF_3S- , $CF_3S(O)-$ и $CF_3S(O)_2-$.

22. Соединение по любому из пп. 17, 18 или 20, отличающееся тем, что

R¹ представляет собой C₂₋₄ алкил или фенил;

R² представляет собой C₁₋₂ алкил; и

U выбран из группы, состоящей из C₁₋₂фторалкил-S-, C₁₋₂фторалкил-S(O)- и C₁₋₂фторалкил-S(O)₂-.

23. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что

R¹ представляет собой фенил;

R² представляет собой метил; и

U выбран из группы, состоящей из CF₃S-, CF₃S(O)- и CF₃S(O)₂-.

24. Соединение по любому из пп. 11 или 14-23, или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство для использования в медицине.

25. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 1-16, отличающиеся тем, что заболевание, характеризующееся нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, депрессии, болезни Паркинсона, других относящийся к паркинсонизму расстройств, других тауопатий, деменции с тельцами Леви, рассеянного склероза, болезни Хантингтона, легких когнитивных нарушений, травм головного мозга, инсульта, других расстройств деменции, заболеваний двигательных нейронов, болезни Пика, повреждения спинного мозга, гипоксической ишемии, когнитивной дисфункции, ишемической болезни сердца, ожирения, метаболического синдрома, диабета, амиотрофии Шарко-Мари-Тута, диабетической невропатии, регенерации тканей, двигательной функции, повреждения нервов, потери слуха, слепоты, заболевания глаз, заболевания сухости глаз, нейротрофического кератита, глаукомы, высокого внутриглазного давления, пигментной дистрофии сетчатки, посттравматического стрессового расстройства, синдрома WAGR, заболевания обонятельного тракта, обонятельного спада, обонятельной дисфункции, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, центрального врожденного гиповентиляционного синдрома, обсессивно-компульсивного расстройства личности, генерализованного тревожного расстройства, расстройства пищевого поведения, биполярного расстройства, синдрома хронической усталости, оптиконевромиелита, синдрома Ретта, атаксии Фридрейха и синдрома обструктивного апноэ - гипапноэ сна.

26. Соединение для применения, способ или применение по п. 25, отличающиеся тем, что заболевание, характеризующееся нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, других относящийся к паркинсонизму заболеваний, других тауопатий, деменции с тельцами Леви, заболевание двигательных нейронов, болезни Пика, ожирения, метаболического синдрома, диабета и синдрома Ретта.

27. Соединение для применения, способ или применение по п. 25 или 26, отличающиеся тем, что заболевание, характеризующееся нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, когнитивной дисфункции, депрессии и синдрома Ретта.

28. Соединение для применения, способ или применение по любому из пп. 25-27, отличающиеся тем, что заболевание, характеризующееся нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, представляет собой болезнь Альцгеймера.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1, 4-11 или 14-23 или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство, и, необязательно, фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель для

применения по любому из пп. 1, 11 или 25-28.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство по любому из пп. 11 или 14-23, и, необязательно, фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель или носитель.

31. Комбинированный препарат, содержащий:

(III) соединение по любому из пп. 11 или 14-23, или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство; и

(IV) одно или более других терапевтических средств, которые полезны при лечении или профилактике заболевания, характеризующегося нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов,

причем каждый из компонентов (I) и (II) составлен в смеси, необязательно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

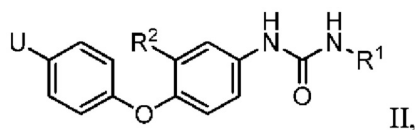
32. Набор компонентов, содержащий:

(a) фармацевтическую композицию по п. 30; и

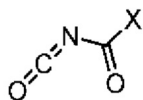
(b) фармацевтическую композицию, содержащую одно или более других терапевтических средств, которые полезны при лечении или профилактике заболевания, характеризующегося нарушением передачи сигналов нейротрофинов и/или других трофических факторов, необязательно в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами,

при этом каждый из компонентов (a) и (b) представлены в форме, пригодной для введения в сочетании друг с другом.

33. Способ получения соединения по любому из пп. 17-23 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию приведения в контакт соединения формулы II



где R^1 , R^2 и U имеют значения, определенные в пунктах 17-23, с соединением формулы III



III,

где X представляет собой подходящую уходящую группу, в присутствии подходящего растворителя.

34. Способ получения фармацевтической композиции по п. 30, включающий объединение соединения по пп. 11 или 14-23, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.