

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

(21)(22) Заявка: 2012106426/04, 23.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.07.2009 US 61/227,940

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 24.02.2012(86) Заявка РСТ:  
EP 2010/060733 (23.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/009951 (27.01.2011)Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,  
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):

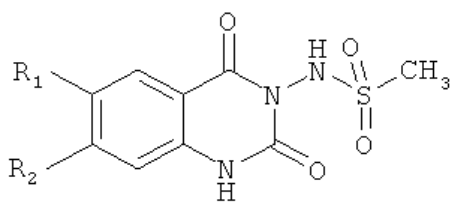
КАЛКМАН Ханс О. (CH),

МАТТЕ Анри (CH)

(54) **1Н-ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОННОГО  
ВОСКОВИДНОГО ЛИПОФУСЦИНОЗА**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I);



в которой R<sub>1</sub> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, содержащий 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу или C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкоксигруппу; C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппу или C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкоксигруппу; или

R<sub>1</sub> обозначает



R<sub>4</sub> обозначает водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sub>2</sub> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкил;

предназначенные для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в котором R<sub>1</sub> обозначает D1



R<sub>2</sub> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкил;

предназначенные для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза.

3. Соединение формулы (I) по п.1, в котором R<sub>1</sub> обозначает D2



n равно 1 или 2;

и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства;

предназначенные для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза.

4. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по пп.1-3, выбранные из группы, включающей:

N-[6-(1-Гидроксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил] метансульфонамид;

N-[6-(1-Метоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил] метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Этоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]

метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(1-пропоксипропил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(1-этоксизтил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(1-пропоксиэтил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Бутоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изобутоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-метоксибутил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Этоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Циклопентилоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксibuтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Метокси-2-метилпропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(3-Гидроксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксi-3-метоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксi-2-метилпропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидропиран-2-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-2-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-{7-Изопропил-6-[2-(2-метоксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил}метансульфонамид;

N-[6-(2-Изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Фторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-{6-[2-(2-Метоксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил}метансульфонамид;

N-[6-(2-Гидроксi-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-

хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Фторметил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1-Фторэтил)-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1,1-Дифторэтил)-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1,1-Дифторэтил)-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1-Фторэтил)-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид; или

N-[6-(2-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

5. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, выбранные из группы, включающей:

N-[6-(1-Гидроксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Метоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Этоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(1-пропоксипропил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Циклопентилоксиэтил)-2,4-Диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидрокси-3-метоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-2-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-{7-Изопропил-6-[2-(2-метоксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил}метансульфонамид;

N-[6-(2-Изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-

хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Фторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-{6-[2-(2-Метоксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил}метансульфонамид;

N-[6-(2-Гидрокси-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1,1-Дифторэтил)-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1,1-Дифторэтил)-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1-Фторэтил)-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид; и

N-[6-(2-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

6. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, выбранные из группы, включающей:

N-[6-(1-Гидроксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Метоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Этоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Изопропоксипропил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Гидроксибутил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-2-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-{7-Изопропил-6-[2-(2-метоксиэтил)-2Н-пиразол-3-ил]-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-

хиназолин-3-ил}метансульфонамид;

N-[6-(2-Изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Фторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1,1-Дифторэтил)-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-(1-Фторэтил)-6-(2-изопропил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид; и

N-[6-(2-Метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

7. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, выбранные из группы, включающей:

N-[6-(1-Метоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[6-(1-Этоксидэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[2,4-Диоксо-6-(тетрагидрофуран-2-ил)-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Дифторметил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

N-[7-Этил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид;

8. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, где соединением формулы (I) является N-[7-изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, где соединением формулы (I) является N-[6-(1-метоксиэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

10. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, где соединением формулы (I) является N-[6-(1-этоксидэтил)-2,4-диоксо-7-трифторметил-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

11. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства

по п.4, где соединением формулы (I) является N-[7-этил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид.

12. Применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей и пролекарств по п.1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза.

13. Способ лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых солей и пролекарств по п.1 в терапевтически эффективном количестве.

14. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.1, предназначенная для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза.

15. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства по п.4, предназначенные для лечения, предупреждения или задержки прогрессирования нейронного восковидного липофусциноза, выбранного из группы включающей:

детскую форму нейронного восковидного липофусциноза (INCL);

позднюю детскую форму нейронного восковидного липофусциноза (LINCL);

юношескую форму нейронного восковидного липофусциноза (JNCL);

взрослую форму нейронного восковидного липофусциноза (ANCL);

финскую позднюю детскую форму нейронного восковидного липофусциноза (fLINCL);

португальскую позднюю детскую форму нейронного восковидного липофусциноза (pLINCL);

турецкую позднюю детскую форму нейронного восковидного липофусциноза и нейронного восковидного липофусциноза (tLINCL); и

прогрессирующую эпилепсию с умственной отсталостью нейронного восковидного липофусциноза (EPMR).

RU 2012106426 A

RU 2012106426 A