



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2007106930/04, 26.07.2005

(30) Конвенционный приоритет:
27.07.2004 GB 0416730.0

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2008 Бюл. № 25

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
27.02.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/008113 (26.07.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/010591 (02.02.2006)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

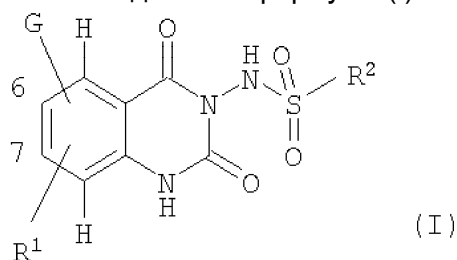
(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):
АЛЛЬГАЙЕР Ханс (DE),
ФРЕСТЛЬ Вольфганг (CH),
КОЛЛЕР Мануэль (CH),
МАТТЕ Анри (FR),
НОЦУЛАК Йоахим (DE),
ОФНЕР Сильвио (CH),
ОПЕН Давид (FR),
РАЗЕТТИ Витторио (CH),
РЕНО Жоанн (CH),
ЗОЛЬДЕРМАНН Никола (FR),
ФЛЕРШАЙМ Филипп (CH)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА**

(57) Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)

где G означает NR^3NR^4 или OR^5

где R^3 , R^4 и R^5 означают независимо водород, арил, аралкил, ацил или алкил, необязательно замещенный арилом, гетероциклилом, арилоксигруппой, аралкилоксигруппой или алкоксикарбониламиногруппой, или

R^3 и R^4 образуют вместе со смежным атомом азота гетероарильную или гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой атом азота и присоединенную посредством данного кольцевого атома азота, где гетероарильная и гетероциклильная группы необязательно замещены арилом, аралкилом, арилоксиалкилом, аминокарбонилалкилом, моно- или диалкиламинокарбонилалкилом или морфолинокарбонилалкилом,

 R^1 означает нитрогруппу или трифторметильную группу, и

R^2 означает алкил, арил или аралкил,
и их соли.

2. Соединения по п.1, где G находится в положении 6, а R¹ находится в положении 7 бензпиримидиндиона.

3. Соединения по п.1 или 2,

где G означает NR³NR⁴ или OR⁵,

где R³ означает водород, аралкил или алкил, необязательно замещенный арилом, гетероциклилом, арилоксигруппой, аралкилоксигруппой или алкоксикарбониламиногруппой,

R⁴ означает водород или алкил, или

R³ и R⁴ образуют вместе со смежным атомом азота гетероарил или гетероциклил, содержащий по меньшей мере один кольцевой атом азота и присоединенный посредством данного кольцевого атома азота, где гетероарил и гетероциклил являются необязательно замещенными арилом, аминокарбонилалкилом, моно- или диалкиламинокарбонилалкилом или морфолинокарбонилалкилом, и

R⁵ означает алкил,

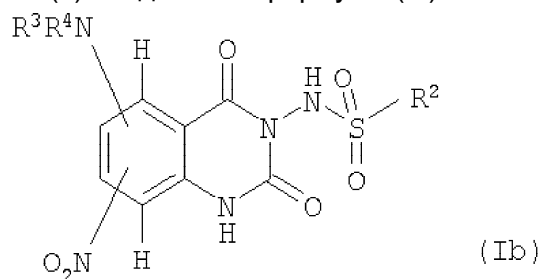
R¹ означает нитрогруппу или трифторметил, и

R² означает алкил,

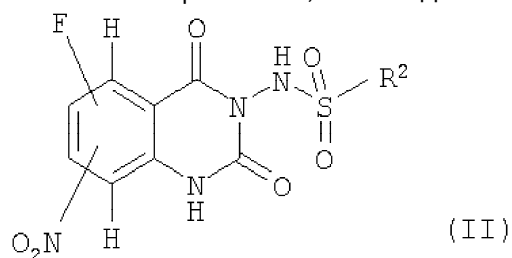
и их соли.

4. Способ получения

(а) соединения формулы (Ib)



где R², R³ и R⁴ имеют значения, указанные в п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (II)

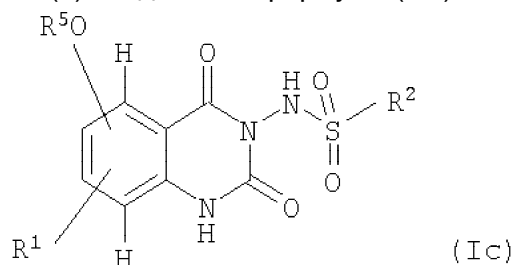


где R² имеет значение, указанное выше, реагирует с соединением формулы (III)

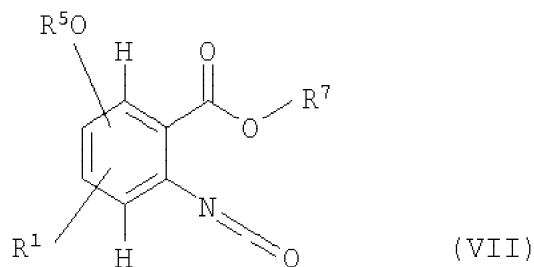


где R³ и R⁴ имеют значения, указанные выше.

(б) соединения формулы (Ic)



где R¹, R² и R⁵ имеют значения, указанные в п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (VII)

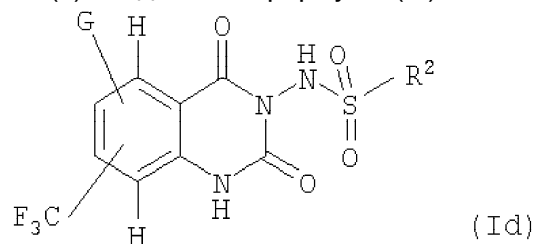


где R¹ и R⁵ имеют значения, указанные выше, и R⁷ означает алкил,

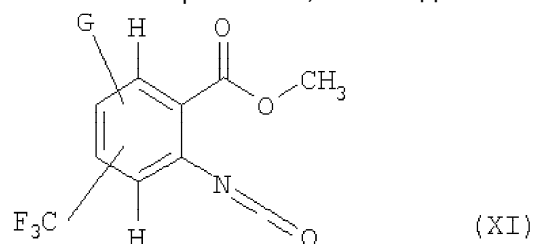
реагирует с соединением формулы (VI)



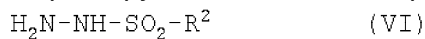
где R² имеет значение, указанное выше;
(в) соединения формулы (Id)



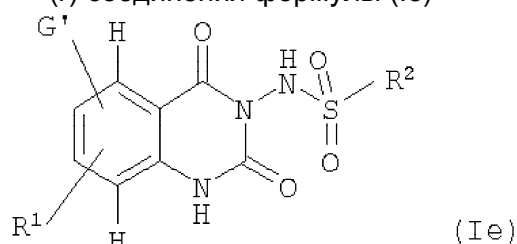
где G и R² имеют значения, указанные в п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (XI)



где G имеет значение, указанное выше, реагирует с соединением формулы (VI)



где R² имеет значение, указанное выше;
(г) соединения формулы (Ie)

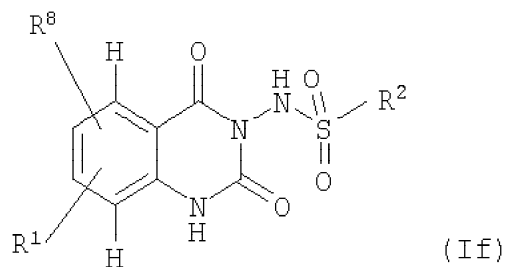


где R¹ и R² имеют значения, указанные выше, и G' означает R³R⁴N или R⁵O,

где R³, R⁴ и R⁵ имеют значения R³, R⁴ и R⁵, соответственно, как указано выше, при условии что углеродные атомы R³, R⁴ и R⁵, смежные с азотом и кислородом

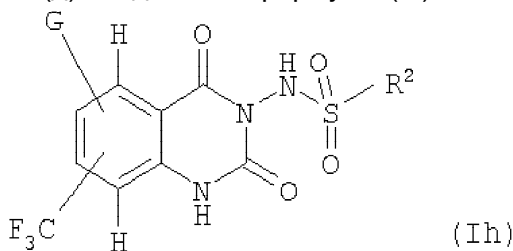
R³R⁴N и R⁵O, соответственно, являются первичными или вторичными углеродными атомами,

отличающийся тем, что соединение формулы (If)

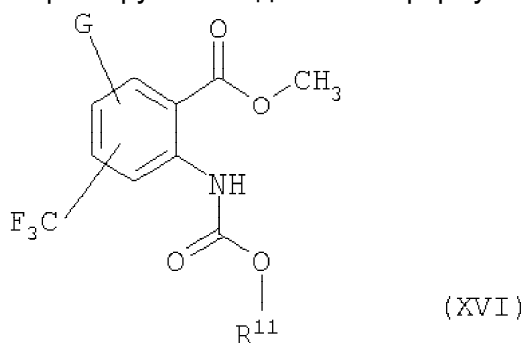


где R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше, и R^8 означает аминогруппу или гидроксил, конденсируют, алкилируют или подвергают восстановительному алкилированию с соответствующими галоидными или альдегидными предшественниками R^3 , R^4 или R^5 в присутствии катализатора конденсации, основания или восстанавливающего агента, соответственно;

(д) соединения формулы (Ih)



где G и R^2 имеют значения, указанные выше, реагирует с соединением формулы (XVI)



где G имеет значение, указанное выше, R^{11} представляет фенил, который необязательно замещен галоидом или (C_1 - C_4)алкилом, с соединением формулы (VI).

5. Фармацевтическая композиция согласно любому из пп.1-3.

6. Применение соединения согласно пп.1-3 для получения лекарственного средства для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования состояния, опосредованного рецептором AMPA.

7. Применение соединения согласно пп.1-3 для получения лекарственного средства для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования эпилепсии или шизофрении.

8. Способ предупреждения, лечения или задержки прогрессирования состояния, опосредованного рецептором AMPA у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение такому пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно пп.1-3. Фармацевтическая композиция, которая включает в качестве активного агента соединение формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, для применения в предупреждении, лечении или задержке прогрессирования невропатической боли, эмоциональных расстройств и нарушения внимания, шизофрении, шума в ушах, миопии и других нарушений зрения.

9. Применение соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования невропатической боли, эмоциональных расстройств и нарушения внимания, шизофрении, шума в ушах, миопии и

других нарушений зрения.

10. Способ предупреждения, лечения или задержки прогрессирования невропатической боли, эмоциональных расстройств и нарушения внимания, шизофрении, шума в ушах, миопии и других нарушений зрения у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

11. Фармацевтическая композиция, которая включает в качестве активного агента соединение формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в предупреждении, лечении или задержке прогрессирования множественного склероза и родственных демиелинизации заболеваний.

12. Применение соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования множественного склероза и родственных демиелинизации заболеваний.

13. Способ предупреждения, лечения или задержки прогрессирования множественного склероза и родственных демиелинизации заболеваний у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

14. Фармацевтическая композиция, которая включает в качестве активного агента соединение формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в предупреждении, лечении или задержке прогрессирования деменции.

15. Применение соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования деменции.

16. Способ предупреждения, лечения или задержки прогрессирования деменции у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

17. Фармацевтическая композиция, которая включает в качестве активного агента соединение формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в предупреждении, лечении или задержке прогрессирования поведенческих расстройств, наблюдаемых при деменции.

18. Применение соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для предупреждения, лечения или задержки прогрессирования поведенческих расстройств, наблюдаемых при деменции.

19. Способ предупреждения, лечения или задержки прогрессирования поведенческих расстройств, наблюдаемых при деменции, у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение упомянутому пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) согласно п.1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.