

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **048061**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2024.10.23**

(21) Номер заявки

**202292618**

(22) Дата подачи заявки

**2021.03.16**

(51) Int. Cl. **C07D 271/06** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 21/02** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНОЕ ОКСАДИАЗОЛА**(31) **2020-046138**(32) **2020.03.17**(33) **JP**(43) **2022.12.16**(86) **PCT/JP2021/010628**(87) **WO 2021/187486 2021.09.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Исобе Йосиаки, Танака Томоюки,  
Мияги Хиротака (JP)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2372839-85-3, File REGISTRY [online]", Entered STN, 03 September 2019, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(3,4-dichlorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2372841-01-3, File REGISTRY [online]", Entered STN, 03 September 2019, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(2,4-dichlorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2391021-52-4, File REGISTRY [online]", Entered STN, 15 December 2019, Cyclobutanecarboxamide, 1-[3-(3,4-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2393258-12-1, File REGISTRY [online]", Entered STN, 18 December 2019, Cyclobutanecarboxamide, 1-[3-(4-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2395139-54-3, File REGISTRY [online]", Entered STN, 20 December 2019, 2-Piperidinone, 6-[3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-methyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2395140-09-5, File REGISTRY [online]", Entered STN, 20 December 2019, 2-Piperidinone, 6-[3-

(3,4-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-methyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2398023-07-7, File REGISTRY [online]", Entered STN, 01 January 2020, 2-Pyrrolidinone, 5-[3-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-methyl-, (5R)- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2399808-57-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 05 January 2020, 1, 2, 4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2429734-82-5, File REGISTRY [online]", Entered STN, 19 June 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(3,4-difluorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2429736-73-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 19 June 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2433152-21-5, File REGISTRY [online]", Entered STN, 24 June 2020, 1,2,4-oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-fluoro-3-methylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2433544-91-1, File REGISTRY [online]", Entered STN, 24 June 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2434477-84-4, File REGISTRY [online]", Entered STN, 26 June 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(2,4-difluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2454150-20-8, File REGISTRY [online]", Entered STN, 06 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromo-2-methylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2456305-65-8, File REGISTRY [online]", Entered STN, 12 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2459729-04-3, File REGISTRY [online]", Entered

**048061**  
**B1**

**048061**  
**B1**

STN, 19 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2459865-29-1, File REGISTRY [online]", Entered STN, 20 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromo-3-methylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2461806-70-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 26 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2461981-80-4, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2462268-37-5, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-chloro-2-methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2463630-55-7, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromo-2-methoxyphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2463706-64-9, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2463745-70-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(2,4-difluorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2463903-64-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-chloro-2-fluorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2464072-27-1, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2464618-52-6, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-fluoro-2-methylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl- (CA INDEX NAME)

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2464868-57-1, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-chloro-2-methylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2465199-54-4, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2465276-05-3, File REGISTRY [online]", Entered STN, 27 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-chloro-2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2465699-93-6, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2465711-86-6, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromo-2-fluorophenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2465992-77-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, 1,2,4-Oxadiazole-5-acetamide, 3-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethyl-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2466368-39-6, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2466822-24-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2467263-41-6, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2467934-22-9, File REGISTRY [online]", Entered STN, 28 August 2020, Cyclopropanecarboxamide, 1-[3-(4-fluoro-2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

STN INTERNATIONAL, "CAS Registry No. 2470141-73-0, File REGISTRY [online]", Entered STN, 02 September 2020, Cyclobutanecarboxamide, 1-[3-(4-fluoro-2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-

WO-A1-2015161014

JP-A-2014-525444

JP-A-2014-224108

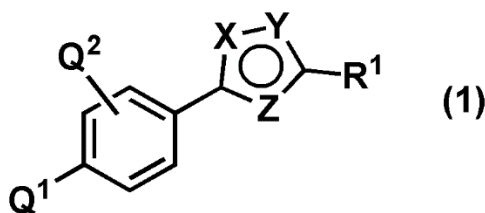
WO-A1-2013062027

JP-A-2018-507886

WO-A1-2010017132

WO-A1-2014072957

- (57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (1), где Q<sup>1</sup> представляет собой атом галогена, Q<sup>2</sup> представляет собой атом водорода, и так далее, X, Y и Z представляют собой атом азота или атом кислорода, и R<sup>1</sup> имеет заданную структуру, или к его фармацевтически приемлемой соли и к лекарственному средству, содержащему соединение для лечения и/или предотвращения такого заболевания, как эпилепсия.



**B1**

**048061**

**048061**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к производному оксадиазола или его фармацевтически приемлемой соли, которые могут применяться в качестве лекарственного средства, и к фармацевтической композиции или лекарственному средству для лечения и/или предотвращения эпилепсии и/или депрессивного синдрома и других подобных заболеваний, содержащим это производное в качестве активного ингредиента.

### **Уровень техники**

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, вызываемое повышенной возбудимостью нейронов головного мозга, симптомом которого является этот необычный соматический симптом или изменение телодвижения, сознания или восприятия, внезапно возникающие неоднократно. Международная противэпилептическая лига (ILAE) подразделяют тип эпилептического припадка на генерализованный припадок, фокальный припадок и припадок неизвестной этиологии, где генерализованный припадок дополнительно подразделяют на тонический припадок, клонический припадок, малый эпилептический припадок, миоклонический припадок, атонический припадок и другие подобные типы припадков (непатентный документ 1). Этиологии эпилепсии можно условно разделить на генетические, структурные/метаболические и неизвестного происхождения. Кроме того, эпилепсию подразделяют на различные типы заболеваний и синдромы, исходя из таких характеристик, как электроэнцефалограмма/клинический симптом, время от начала проявления заболевания и патогенез заболевания. К ним относятся, например, синдром Веста и синдром Драве, которые возникают в младенчестве, синдром Леннокса-Гасто и ауто-сомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), которые возникают в детстве, мезиальная височная эпилепсия, ассоциируемая со склерозом гиппокампа, которая является точно идентифицируемым симптомом, синдром Расмуссена и многие другие симптомы (непатентный документ 2). С 1990-х годов были проведены международные совместные исследования, в частности, молекулярной патологии эпилепсии, и к настоящему времени идентифицированы многие гены, вызывающие это заболевание. Эти гены включают ионные каналы, такие как Na, K, Ca, Cl, GABA-A и ACh, и предполагается, что эпилепсия вызывается нарушением ионного гомеостаза, которое является одной из причин заболевания.

Эпилепсия является тяжелым заболеванием, которое может оказывать негативное влияние на прогноз, и известно, что эпилепсией страдает приблизительно 1% населения земного шара. Для лечения этих эпилептических припадков применяют в основном медикаментозную терапию. Несмотря на то, что на протяжении уже многих лет для лечения назначают различные противэпилептические препараты, тем не менее, в одном из трех случаев проведения лечения, эпилепсия проявляет невосприимчивость и резистентность к лекарственной терапии с применением многих существующих препаратов. Кроме того, существующие лекарственные средства от эпилепсии оказывают дозозависимые побочные эффекты на нервную систему, такие как чрезмерная сонливость, потеря равновесия при ходьбе, когнитивные нарушения и психические симптомы; тяжелые идиосинкразические побочные эффекты, такие как синдром Стивенса-Джонсона, хотя и в редких случаях; тератогенные риски; и риски взаимодействия с другими лекарственными средствами, такие как потеря эффективности лекарственного средства и усиление побочных эффектов. Кроме того, пациенты, страдающие эпилепсией, имеют высокий риск возникновения в качестве осложнений психических симптомов, таких как депрессивный синдром, состояние тревоги и когнитивные нарушения (непатентный документ 3). Однако, существующие препараты от эпилепсии не оказывают терапевтического действия на такие возникающие в качестве осложнений психические симптомы. В силу этого, уже на протяжении длительного времени существует большая потребность в создании нового противэпилептического лекарственного средства, которое обладала бы многими положительными свойствами, например, высокой эффективностью в отношении рефрактерной эпилепсии, значительно улучшенным профилем фармакокинетики и безопасности, а также эффективностью как в отношении эпилепсии, так и в отношении возникающих в качестве осложнений психических симптомов.

Эпилепсия вызывает припадок, обусловленный повышенной возбудимостью нейрона головного мозга, который возникает при сильном воздействии возбуждающего нейрона или ослаблении тормозного нейрона, то есть предполагается, что причиной является нарушение баланса между возбуждением (E) и торможением (I) (баланса E/I). Помимо эпилепсии, известны некоторые заболевания, которые также обусловлены нарушением баланса E/I. Лекарственные средства, которые усиливают ГАМК-эргическую систему путем активации тормозных нейронов, проявляют некоторые терапевтические эффекты при тревожном расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве и расстройстве поведения во время быстрого сна, ассоциированным с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви. И известно, что нарушение баланса E/I также связано с невропатической болью, нарушением развития, аутизмом, биполярным расстройством, шизофренией, болезнью Альцгеймера и другими деменциями, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Паркинсона и другими подобными заболеваниями. По факту, некоторые противэпилептические лекарственные средства, которые могут оказывать положительное воздействие при нарушении баланса E/I, широко применяют при лечении этих заболеваний. Однако эти лекарственные средства имеют ограниченную эффективность при упомянутых заболеваниях, не относящихся к эпилепсии, а также имеют недостатки, связанные с побочными эффектами и фармакокинетикой. Из этого следует, что в случае создания нового противэпилептического лекарственного средства с более высокой

эффективностью и с более слабым побочным действием, это лекарственное средство может найти применение при лечении многих психических или неврологических заболеваний, и создание такого лекарственного средства имеет большое значение.

В патентном документе 1 раскрыты оксадиазолы, которые обладают эффектом модификаторов сладкого вкуса, но чьи структуры отличаются от структуры соединения формулы (1), которое представлено ниже.

#### Предшествующий уровень техники

(Ссылки на патентные документы).

[Патентный документ 1] WO 2006/138512.

(Ссылки на непатентные документы).

[Непатентный документ 1] Robert S. Fisher et al. *Epilepsia*, (2017), 58(4), 522-530.

[Непатентный документ 2] Anne T. Berg et al. *Epilepsia*, (2010) 51(4), 676-85.

[Непатентный документ 3] Schmitz B. *Epilepsia*, (2005) 46 (Suppl. 4), 45-49.

#### Сущность изобретения

Техническая задача.

Задачей настоящего изобретения является предоставление соединения, пригодного в качестве противоэпилептического лекарственного средства.

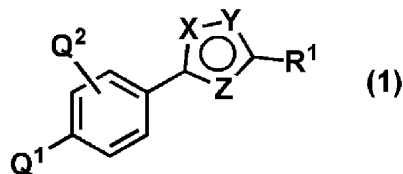
Решение технической задачи.

Для решения вышеуказанной задачи авторы настоящего изобретения провели обширные исследования и в результате обнаружили, что соединение приведенной далее формулы (1) обладает сильным противосудорожным действием, то есть авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение обладает противоэпилептическим действием, а также потенцирующим воздействием на рецептор ГАМК-КА. На основании полученных данных и было создано настоящее изобретение. В соответствии с настоящим изобретением, предлагается производное оксадиазола приведенной далее формулы (1) (в дальнейшем в соответствующих случаях называемое "соединением по настоящему изобретению").

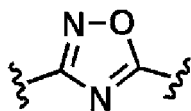
В соответствии с этим, настоящее изобретение описывается, как указано ниже.

Пункт 1.

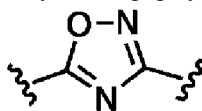
Соединение формулы (1):



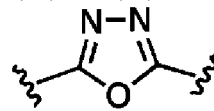
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Q^1$  представляет собой галоген,  $Q^2$  представляет собой водород или галоген, кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a), (5b) или (5c):



(5a)

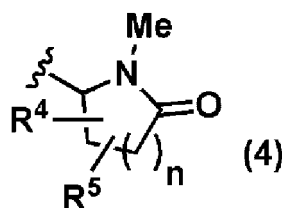
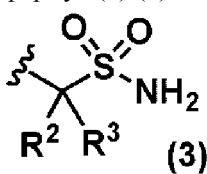
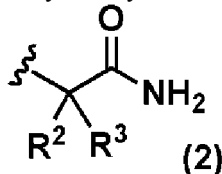


(5b)



(5c)

$R^1$  имеет любую одну из следующих формул (2)-(4):



$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными и представляют собой  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^2$  и  $R^3$  могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из галогена) или  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода,

$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой водород, галоген или  $C_{1-6}$  алкил, и

n представляет собой 1,

при условии, что следующие соединения исключены из соединения формулы (1) 2-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид, 2-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид, 1-[3-(3,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид, 1-[3-

(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид, 2-[3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид.

Пункт 2.

Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными и представляют собой  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^2$  и  $R^3$  могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 фторов) или  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода.

Пункт 3.

Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил.

Пункт 4.

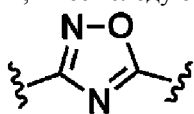
Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$Q^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, и

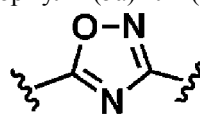
$Q^2$  представляет собой водород, фтор, хлор или бром.

Пункт 5.

Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a) или (5b).



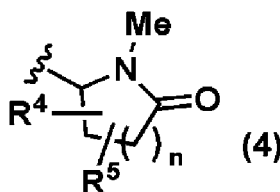
(5a)



(5b)

Пункт 6.

Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  имеет следующую формулу (4).



(4)

Пункт 7.

Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

- 2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид (пример 1),
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид (пример 2),
- 2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид (пример 3),
- 1-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид (пример 4),
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид (пример 5),
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-фторциклобутан-1-карбоксамид (пример 6),
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид (пример 7),
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид (пример 8),
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопентан-1-карбоксамид (пример 9),
- 4-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (пример 10),
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-этилбутанамид (пример 11),
- 2-[5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид (пример 12),
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид (пример 13),
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид (пример 14),
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропанамид (пример 15),
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропанамид (пример 16),
- 2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 17),
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 18),
- 2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 19),
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 20),
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 21),
- 2-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 22),
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 23),
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 24),
- 5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 25),

5-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 26),  
5-[3-(3,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 27),  
5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,5-диметилпирролидин-2-он (пример 28),  
5-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 29),  
5-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 30),  
(S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 31), и  
(R)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 32).

Пункт 8.

Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид (пример 2),  
2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид (пример 3),  
2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид (пример 13),  
2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид (пример 20),  
5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 25),  
5-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 29),  
(S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 31), и  
(R)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он (пример 32).

Пункт 9.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из п.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль.

Пункт 10.

Лекарственное средство для лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, содержащее соединение по любому одному из п.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Пункт 11.

Лекарственное средство по п.10, где заболевания, ассоциированные с гипофункцией ГАМК-эргической системы, представляют собой неврологическое заболевание или психическое заболевание.

Пункт 12.

Лекарственное средство по п.11, где неврологическое заболевание или психическое заболевание представляет собой эпилепсию, нейропатическую боль, неврологические нарушения развития, биполярное расстройство и родственные с ним расстройства, расстройство шизофренического спектра, болезнь Альцгеймера и другие нейрокогнитивные расстройства, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона, депрессивный синдром, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, связанные с травмой и стрессом расстройства, расстройства цикла сон-бодрствование и/или расстройство поведения во время быстрого сна, ассоциированное с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви.

Пункт 13.

Способ лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

Пункт 14.

Применение соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы.

Пункт 15.

Применение соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении и/или предотвращении заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы.

Пункт 16.

Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, одно лекарственное средство, выбранное из лекарственных средств, относящихся к противоэпилептическому лекарственному средству, антидепрессанту или нейролептическому лекарственному средству.

Пункт 17.

Лекарственное средство для лечения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, содержащее комбинацию по п.16.

#### **Положительный эффект изобретения**

Соединения по настоящему изобретению проявляли сильное противосудорожное действие в ряде экспериментальных моделей судорожных припадков на животных, вызываемых путем снижения сигнала ГАМК (модель, создаваемая путем подкожной инъекции пентетразола при испытании 1, и модель синдрома Драве с фебрильными судорогами на мышах при испытании 3). Модель, создаваемая путем подкожной инъекции пентетразола при испытании 1, представляет собой модель на животных с типом судоро-

рожного припадка, который является выражением генерализованного малого эпилептического припадка или миоклонических судорог, и характеризуется низкой степенью ремиссии при применении существующих противоэпилептических лекарственных средств. Модель синдрома Драве с фебрильными судорогами на мышцах при испытании 3 представляет собой модель на животных, имеющих один и тот же генетический фон, что и при синдроме Драве, который характеризуется резистентностью судорожных припадков к проводимому медикаментозному лечению. Воздействие существующих противоэпилептических лекарственных средств в этой модели является очень ограниченным. Из этого следует, что соединения по настоящему изобретению могут применять в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения эпилепсии, такой как эпилептический припадок (тонические судороги, клонические судороги, малый эпилептический припадок, миоклонические судороги, генерализованный припадок, включающий атонические судороги, локальный эпилептический припадок, припадок неизвестной этиологии), эпилептическое состояние, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, аутосомнодоминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), мезиальная височная эпилепсия, ассоциированная со склерозом гиппокампа, которая является точно идентифицируемым симптомом, и синдром Расмуссена. Среди этих заболеваний, синдром Веста, синдром Драве и синдром Леннокса-Гасто являются тяжелыми заболеваниями, которые характеризуются судорожным припадком, резистентным к воздействию медикаментозного лечения, и включают задержку психического развития и другие подобные расстройства, поэтому, очень важное значение имеет создание лекарственного средства для предотвращения и/или лечения не поддающейся лечению эпилепсии, включающей эти заболевания. Потенцирующее действие соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА осуществляется по механизму, отличному от механизма действия бензодиазепа, который является одним из существующих агонистов рецептора ГАМКА, и, по факту, результат испытания 5 показал, что соединения по настоящему изобретению проявляет положительный эффект в случае депрессивного синдрома у крыс в тесте принудительного плавания, на который бензодиазепин не оказывает никакого эффекта. Поэтому, соединения по настоящему изобретению оказывают положительное воздействие при депрессивном симптоме, сопровождающимся или не сопровождающимся эпилепсией, и могут применяться в тех случаях, при которых существующие противоэпилептические лекарственные средства не оказывают никакого лечебного действия. Потенцирующее действие соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА может также оказывать положительный эффект при их применении в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства поведения во время быстрого сна, ассоциированного с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью существующих агонистов рецептора ГАМКА. И предполагается, что соединения по настоящему изобретению могут улучшать патологические состояния нейропатической боли, нарушения развития, аутизма, биполярного расстройства, шизофрении, болезни Альцгеймера и других типов деменции, амиотрофического бокового склероза и болезни Паркинсона, причиной которых является дисфункция ГАМК-эргической системы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут также применяться в качестве лекарственного средства для предотвращения и/или лечения других упомянутых в изобретении заболеваний.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают эффектом усиления торможения (I) в балансе возбуждения (E) и торможения (I) (в балансе E/I), и в силу этого, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения неврологического заболевания или психического заболевания, в частности, лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, при котором увеличивается возбуждение (E) и/или уменьшается торможение (I) в балансе E/I balance.

#### **Описание вариантов осуществления изобретения**

Далее приводится объяснение используемых в изобретении терминов.

Если не указано иное, то определение каждой замещающей группы также распространяется на случай частичного включения замещающей группы или случай, когда замещающая группа присутствует в другой замещающей группе.

"Галоген" включает, например, фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительным галогеном является фтор или хлор, и более предпочтительным является фтор.

"C<sub>1-6</sub> алкил" обозначает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов, и "C<sub>6</sub> алкил" обозначает алкил, имеющий 6 углеродных атомов. Равным образом это применимо в случае другого количества углеродных атомов. "C<sub>1-6</sub> алкил" предпочтительно включает "C<sub>1-3</sub> алкил", более предпочтительно, "C<sub>1-2</sub> алкил". "C<sub>1-3</sub> алкил" предпочтительно включает "C<sub>1-2</sub> алкил", более предпочтительно, метил. "C<sub>1-2</sub> алкил" включает, например, метил, этил и другие подобные алкилы. "C<sub>1-3</sub> алкил" включает, например, пропил, 1-метилэтил и другие подобные алкилы, наряду с примерами, приведенными для указанного "C<sub>1-2</sub> алкила". "C<sub>1-6</sub> алкил" включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил и другие подобные алкилы, наряду с примерами, приведенными для указанного "C<sub>1-3</sub> алкила".

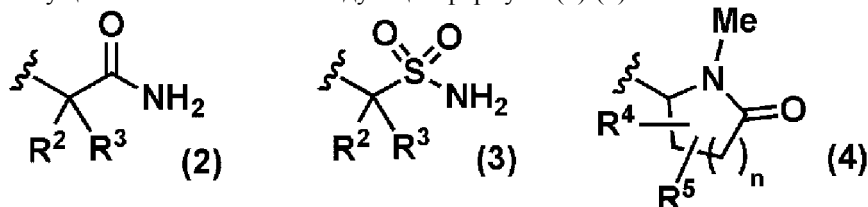
"C<sub>3-6</sub> циклоалкил" обозначает циклический алкил, имеющий от 3 до 6 углеродных атомов, который может иметь мостиковую структуру. "C<sub>3-6</sub> циклоалкил" включает предпочтительно "C<sub>3-5</sub> циклоалкил". "C<sub>3-5</sub> циклоалкил" включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и другие подобные циклоалкилы. "C<sub>3-6</sub> циклоалкил" включает, например, циклогексил и другие подобные циклоалкилы, наряду с примерами, приведенными для указанного "C<sub>3-5</sub> циклоалкила".

"C<sub>1-3</sub> алкокси" обозначает оксильную группу, замещенную с помощью упомянутого выше "C<sub>1-3</sub> алкила". "C<sub>1-3</sub> алкокси" включает предпочтительно "C<sub>1-2</sub> алкокси", более предпочтительно "метокси". "C<sub>1-2</sub> алкокси" включает, например, метокси, этокси и другие подобные оксильные группы. "C<sub>1-3</sub> алкокси" включает, например, пропокси, 1-метилэтокси и другие подобные алкоксильные группы, наряду с примерами, приведенными для указанного "C<sub>1-2</sub> алкокси".

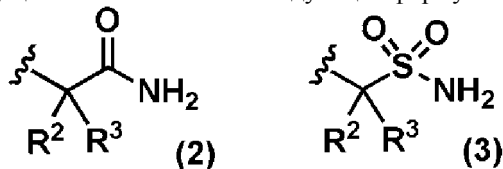
"C<sub>4-6</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо" обозначает 4-6-членное насыщенное кольцо, которые имеет одинаковые или различные один или более гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, которое может иметь мостиковую структуру. Предпочтительным кольцом является C<sub>4-6</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода. "C<sub>4-6</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо" включает предпочтительно "C<sub>4-5</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо". "C<sub>4-5</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо" включает, например, оксетан, азетидин, тетрагидрофуран, пирролидин, и другие подобные кольца. "C<sub>4-6</sub> насыщенное гетероциклическое кольцо" включает, например, тетрагидропиран, пиперидин, морфолин, пиперазин и другие подобные кольца, наряду с примерами, приведенными для указанного "C<sub>4-5</sub> насыщенного гетероциклического кольца".

Предпочтительные R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, Y, Z, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> и п представлены ниже, но объем настоящего изобретения не ограничивается объемом перечисленных ниже соединений.

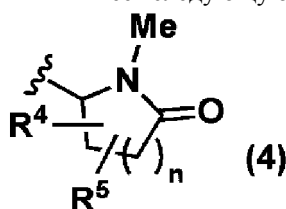
В варианте осуществления R<sup>1</sup> имеет следующие формулы (2)-(4).



В еще одном варианте осуществления R<sup>1</sup> имеет следующие формулы (2) или (3).



В еще одном варианте осуществления R<sup>1</sup> имеет следующую формулу (4).



В предпочтительном варианте осуществления R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или различными и представляют собой

(1) C<sub>1-3</sub> алкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси и C<sub>1-3</sub> алкокси; или

(2) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-6</sub> циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> алкокси, или

(3) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>4-6</sub> насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода, где указанное насыщенное гетероциклическое кольцо может быть замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> алкокси.

В более предпочтительном варианте осуществления R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или различными и представляют собой

(1) C<sub>1-3</sub> алкил, который может быть замещен с помощью фтора; или

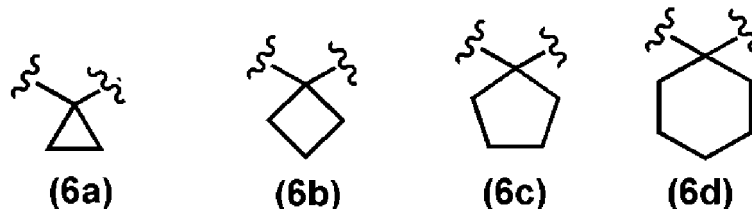
(2) R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-6</sub>



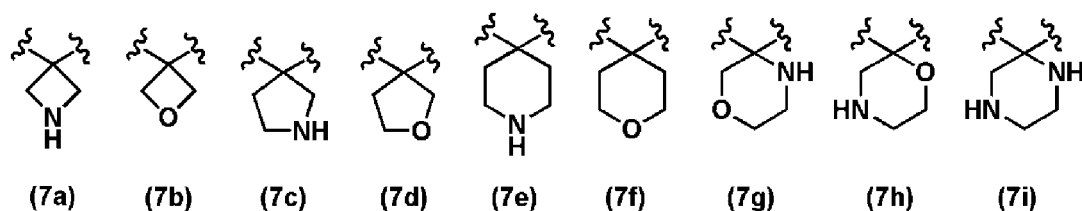
циклоалкила, который может быть замещен с помощью фтора, или

(3)  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода, где указанное насыщенное гетероциклическое кольцо может быть замещено с помощью фтора.

$C_{3-6}$  циклоалкил, который образован путем взятия  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, включает, например, следующие группы.



$C_{4-6}$  насыщенное гетероциклическое кольцо, которое образовано путем взятия  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, включает 4-6-членное насыщенное кольцо, которое имеет один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атома азота и атома кислорода, которое включает, например, следующие группы.



В предпочтительном варианте осуществления  $R^4$  и  $R^5$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой (1) водород, (2) фтор, (3) гидроксиль,

(4)  $C_{1-3}$  алкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидроксиль и  $C_{1-3}$  алкокси,

(5)  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидроксиль,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси; или когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,

(6)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидроксиль,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси, и

(7)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, которое может быть замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидроксиль,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси. Используемый в изобретении термин "смежные углеродные атомы" означает, что два углеродных атома, образующих кольцо, связаны друг с другом, и указанные углеродные атомы соединены с  $R^4$  или  $R^5$ , соответственно.

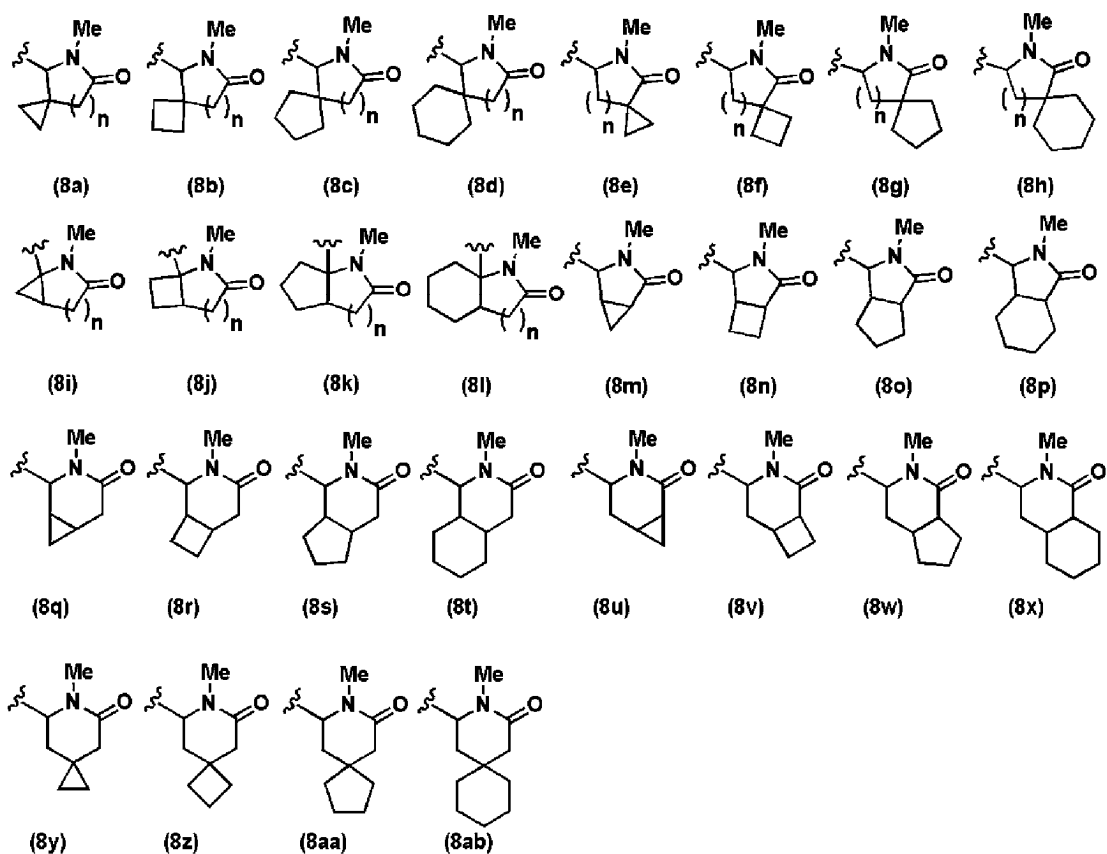
В более предпочтительном варианте осуществления  $R^4$  и  $R^5$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой (1) водород, (2) фтор, (3) гидроксиль,

(4)  $C_{1-3}$  алкил, который может быть замещен с помощью фтора,

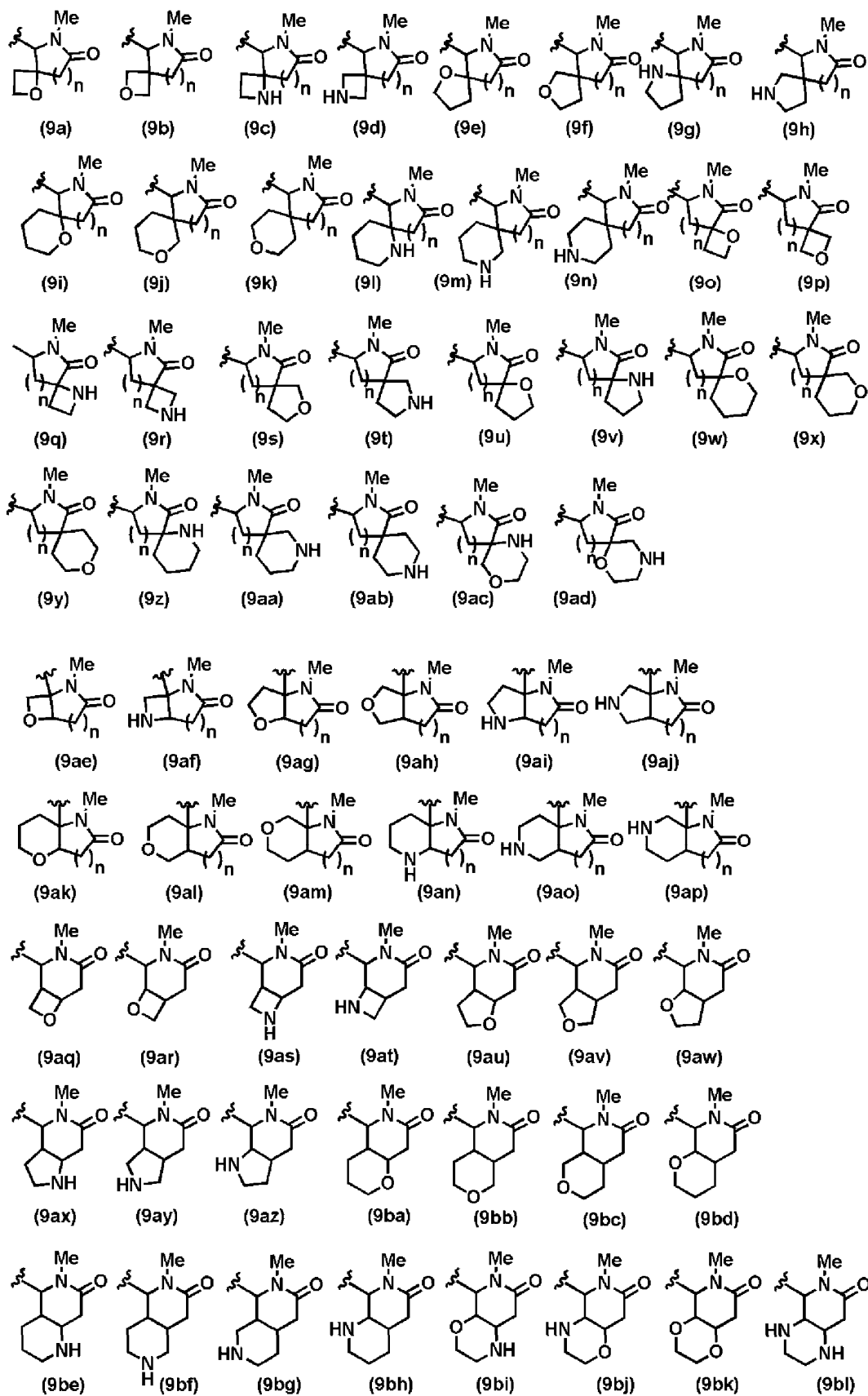
(5)  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен с помощью фтора; или когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,

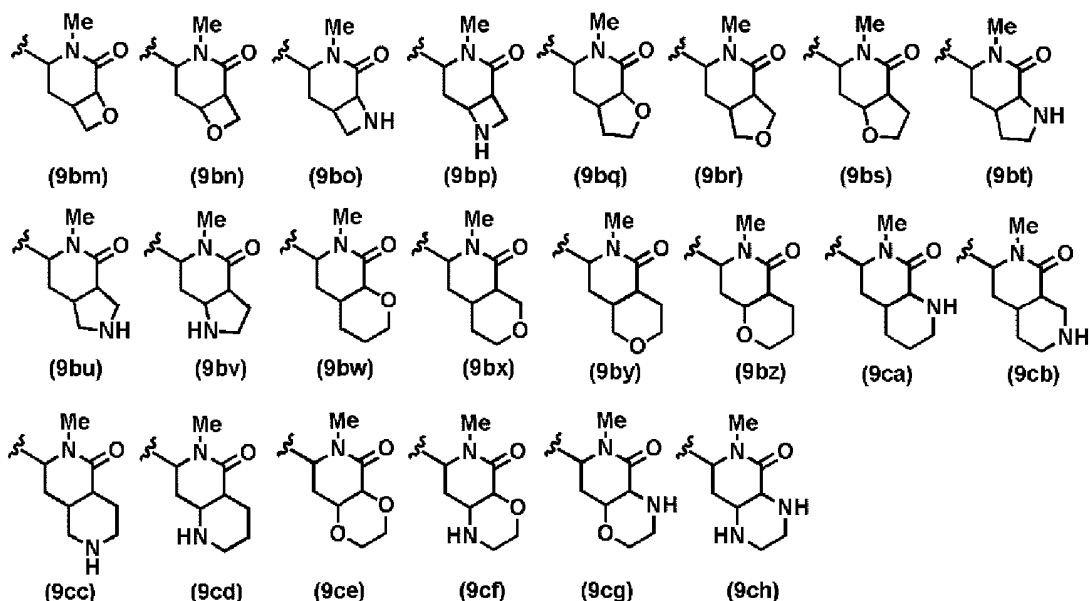
(6)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора и  $C_{1-3}$  алкила.

В случае, когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,  $C_{3-6}$  циклоалкил, который образован путем взятия  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, включает, например, следующие группы:

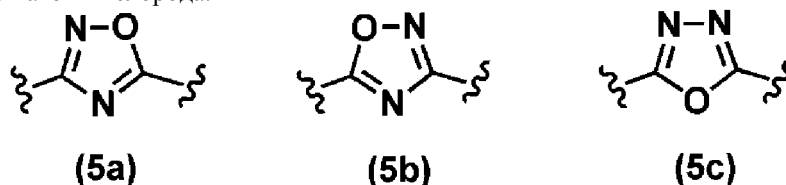


В случае, когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,  $C_{4-6}$  насыщенное гетероциклическое кольцо, которое образовано путем взятия  $R^4$  и  $R^5$  вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, включает, например, следующие группы:



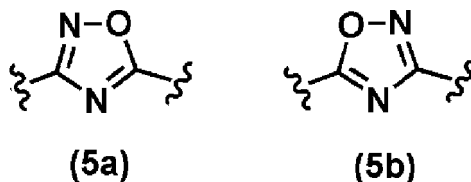


В предпочтительном варианте осуществления X, Y и Z являются одинаковыми или различными и представляют собой атом азота или атом кислорода, при условии, что кольцо, содержащее X, Y и Z включает следующие оксадиазолы, где любые два из X, Y и Z представляют собой атом азота, а другой представляет собой атом кислорода.



В приведенных выше соединениях (5a)-(5c), место связывания с левой стороны присоединено к бензольному кольцу, а место связывания с правой стороны присоединено к R<sup>1</sup>.

В предпочтительном варианте осуществления кольцо, содержащее X, Y и Z, включает следующие оксадиазолы:



В варианте осуществления n представляет собой целое число 0, 1 или 2; предпочтительно, 0 или 1. В предпочтительном варианте осуществления Q<sup>1</sup> представляет собой фтор, хлор, бром или йод, более предпочтительно, фтор, хлор или бром.

В предпочтительном варианте осуществления Q<sup>2</sup> представляет собой (1) водород,

(2) фтор,

(3) хлор,

(4) бром,

(5) циано,

(6) C<sub>1-3</sub> алкил, который может быть замещен с помощью фтора, или

(7) C<sub>1-3</sub> алкокси, который может быть замещен с помощью фтора.

В более предпочтительном варианте осуществления Q<sup>2</sup> представляет собой

(1) водород,

(2) фтор,

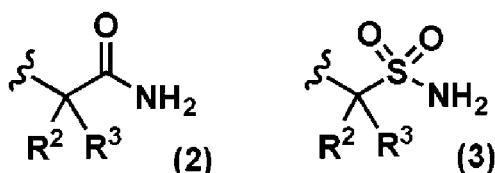
(3) хлор или

(4) циано.

Предпочтительные соединения формулы (1) включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления соединения по настоящему изобретению формулы (1) включает следующее определение (A).

(A) Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> имеет одну из следующих формул (2) и (3):



$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными и представляют собой

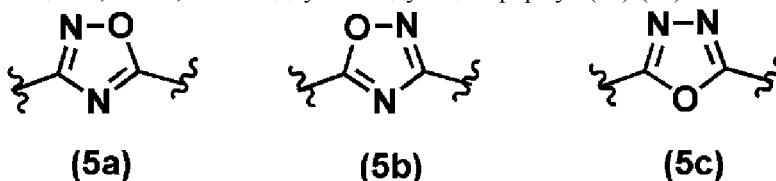
(1)  $C_{1-3}$  алкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси, или

(2)  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси; или

(3)  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси, или

(4)  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода, где указанное насыщенное гетероциклическое кольцо может быть замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси,

кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет одну из следующих формул (5a)-(5c):

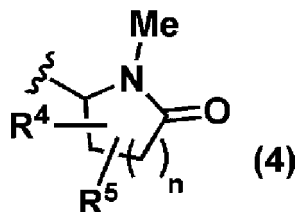


$Q^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, и

$Q^2$  представляет собой водород, фтор, хлор, циано,  $C_{1-3}$  алкил (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси), или  $C_{1-3}$  алкокси (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси).

В варианте осуществления соединение по настоящему изобретению формулы (1) включает следующее определение (B).

(B) Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  имеет следующую формулу (4):



$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой (1) водород, (2) галоген, (3) гидрокси,

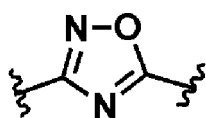
(4)  $C_{1-3}$  алкил который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси, или

(5)  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси; или когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,

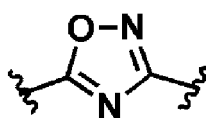
(6)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси, или

(7)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода, где указанное насыщенное гетероциклическое кольцо может быть замещено с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  алкокси,

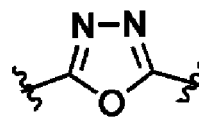
кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет одну из следующих формул (5a)-(5c):



(5a)



(5b)



(5c)

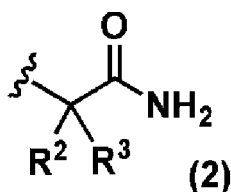
$Q^1$  представляет собой фтор, хлор или бром,

$Q^2$  представляет собой водород, фтор, хлор, циано,  $C_{1-3}$  алкил (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси), или  $C_{1-3}$  алкокси (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{1-3}$  алкокси), и

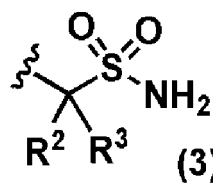
$n$  представляет собой предпочтительно целое число 0, 1 или 2.

В варианте осуществления соединение по настоящему изобретению формулы (1) включает следующее определение (C).

(C) Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  имеет одну из следующих формул (2) и (3)



(2)



(3)

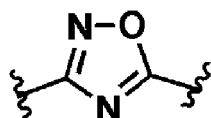
$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными и представляют собой

(1)  $C_{1-3}$  алкил, который может быть замещен с помощью фтора; или

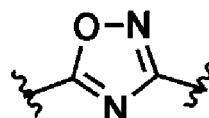
(2)  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с

образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью фтора, или

(3)  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных независимо из атома азота и атома кислорода, где указанное насыщенное гетероциклическое кольцо может быть замещено с помощью фтора, арильное кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a) или (5b):



(5a)

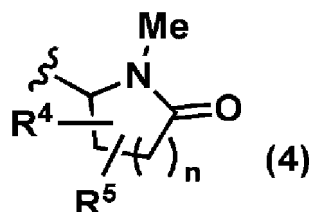


(5b)

$Q^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, и  $Q^2$  представляет собой водород, фтор, хлор или циано.

В варианте осуществления соединение по настоящему изобретению формулы (1) включает следующее определение (D).

(D) Соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  имеет следующую формулу (4):



(4)

$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой

(1) водород,

(2) фтор,

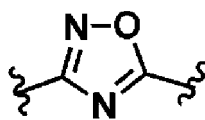
(3) гидрокси,

(4)  $C_{1-3}$  алкил, который может быть замещен с помощью фтора, или

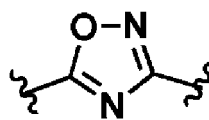
(5)  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен с помощью фтора; или когда  $R^4$  и  $R^5$  присоединены к одному и тому же атому углерода или к двум смежным атомам углерода, соответственно,

(6)  $R^4$  и  $R^5$  могут быть взяты вместе с атомом углерода (атомами углерода), к которому присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила, который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из группы, состоящей из фтора и  $C_{1-3}$  алкила,

арильное кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a) или (5b):



(5a)



(5b)

Q<sup>1</sup> представляет собой фтор, хлор или бром, и

Q<sup>2</sup> представляет собой водород, фтор, хлор или циано.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения кислоты и соли присоединения оснований. Например, соль присоединения кислоты включает соли неорганической кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат и фосфат; или соли органической кислоты, такие как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и камфорсульфонат. Соль присоединения основания включает соли неорганического основания, такие как соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния, соли бария и соли алюминия; и соли органического основания, таких как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметиламин[трис(гидроксиметил)метиламин], третбутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин и N,N-добензилэтиламин. "Фармацевтически приемлемая соль" также включает соли аминокислоты, образованные аминокислотами с основными или кислотными свойствами, такими как аргинин, лизин, орнитин, аспартат и глутамат.

Подходящие соли исходных материалов и промежуточных соединений и подходящие соли лекарственных веществ представляют собой традиционные нетоксичные соли. Подходящая соль включает, например, соли присоединения кислоты, такие как соли органической кислоты (включающие ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат и пара-толуолсульфонат) и соли неорганической кислоты (включающие гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат и фосфат); соли с аминокислотами (включающие аргинин, аспартат и глутамат); соли металлов, такие как соли щелочных металлов (включающие соли натрия и соли калия) и соли щелочноземельных металлов (включающие соли кальция и соли магния); соли аммония; соли органического основания (включающие соли триметиламина, соли триэтиламина, соли пиридина, пиколинаты, соли дициклогексиламина и соли N,N'-добензилэтилендиамина; и другие соли, которые специалист в данной области может при желании выбрать.

В случае необходимости получения соединения по настоящему изобретению в форме его соли, то когда соединение по настоящему изобретению получают в форме соли, оно может быть очищено как таковое в солевой форме, а когда соединение получают в свободной форме, оно может быть очищено, растворено или суспендировано в соответствующем органическом растворителе и к раствору или суспензии соединения могут быть добавлены кислота или основание для образования соли общепринятым способом.

Соединение формулы (1), в котором один или более атомов <sup>1</sup>H заменены на атомы <sup>2</sup>H(D) также входят в объем соединения по настоящему изобретению формулы (1).

Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли. Так как соединение по настоящему изобретению может существовать в форме гидрата и/или сольвата различных растворителей, включая сольват (этанолат и другой подобный сольват), и эти гидрат и/или сольват входят в объем соединения по настоящему изобретению. Кроме, настоящее изобретение включает в себя все таутомеры соединения формулы (1), все его возможные стереоизомеры, его кристаллические формы в различных состояниях и их смеси.

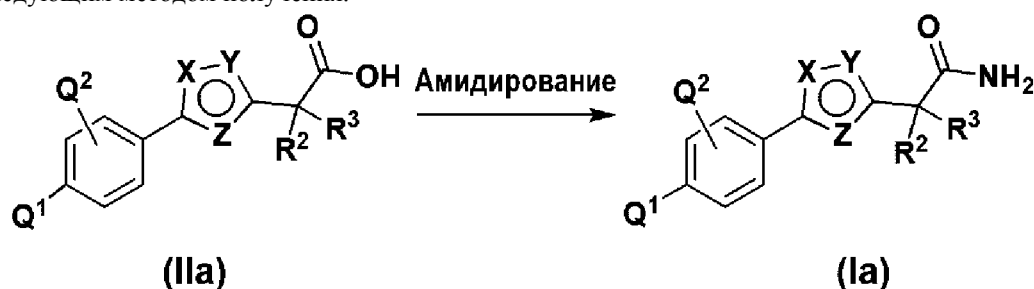
Соединение формулы (1) включает в себя оптические изомеры на основе оптически активного центра, атропоизомеры на основе аксиальной или планарной хиральности, обусловленной ограничением внутримолекулярного вращения, и все другие изомеры, которые могут существовать в виде стереоизомеров, таутомеров и геометрических изомеров и их смесей.

В частности, каждый оптический изомер и атропоизомер могут быть получены в виде рацемата или в виде оптически активного вещества, когда используется оптически активное исходное вещество или промежуточное соединение. При необходимости, рацематы соответствующих исходных материалов, промежуточных или конечных продуктов могут быть также разделены физически или химически на оптические энантиомеры с помощью известного метода выделения, такого как метод с оптически активной колонкой и метод фракционной кристаллизации, на соответствующей стадии в вышеуказанных процессах получения. Эти методы разделения энантиомеров включают диастереомерный метод, в котором, например, рацемат реагирует с оптически активным разделяющим реагентом с образованием двух видов диастереомеров, которые разделяют фракционной кристаллизацией или аналогичным методом за счет различий в физических свойствах.

Методы получения соединений по настоящему изобретению представлены ниже, но эти методы получения соединения по настоящему изобретению никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Метод получения 1.

Применительно к соединению формулы (I), соединение следующей формулы (Ia) может быть получено следующим методом получения.



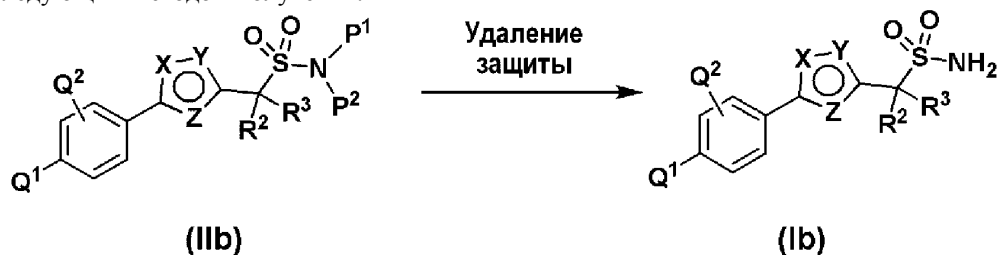
Где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , X, Y и Z определены в п.1.

Соединение (Ia) может быть получено путем амидирования соединения (IIa) с помощью аммиака. Амидирование соединения (IIa) может быть проведено традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем превращения соединения (IIa) в реакционно-способное производное (такое как низший алкиловый эфир, активированный эфир, ангидрид кислоты и галогенангидрид) и взаимодействия полученного реакционно-способного производного с аммиаком. Активированный эфир включает, например, *p*-нитрофениловый эфир, *N*-гидроксисукцинимидный эфир и пентафторфениловый эфир. Ангидрид кислоты включает, например, смешанный ангидрид соединения (IIa), который получают с помощью этилхлоркарбоната, изобутилхлоркарбоната, изовалериановой кислоты, пивалиновой кислоты и других подобных соединений. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЕ, ацетонитрил, ДМФА, толуол, этилацетат и изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температуру проведения реакции не следует ограничивать конкретной температурой, и ее выбирают, как правило, в диапазоне температур от  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя, и она предпочтительно составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ . Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Кроме того, соединение (Ia) может быть также получено путем проведения реакции соединения (IIa) с аммонийной солью, такой как  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , в присутствии конденсирующего реагента. Используемый в данном случае реагент конденсирующий реагент включает, например, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида моногидрохлорид, *N,N'*-карбонилдимидазол и бензотриазол-1-ил-окситрис(пирролидино)-фосфония гексафторфосфат. Эти конденсирующие реагенты могут применяться каждый по отдельности или в комбинации с реагентом для синтеза пептидов, таким как *N*-гидроксисукцинимид и *N*-гидроксибензотриазол. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЕ, ацетонитрил, ДМФА, толуол, этилацетат и изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температуру проведения реакции не следует ограничивать конкретной температурой, и ее выбирают, как правило, в диапазоне температур от  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя, и она предпочтительно составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $30^{\circ}\text{C}$ . Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Метод получения 2.

Применительно к соединению формулы (I), соединение следующей формулы (Ib) может быть получено следующим методом получения.



Где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , X, Y и Z определены в п.1;

$P^1$  представляет собой защитную группу для атома азота, такую как 2,4-диметоксибензильная группа и пара-метоксибензильная группа, которые могут быть удалены при использовании кислотных условий; и

$P^2$  представляет собой водород или защитную группу для атома азота, такую как 2,4-диметоксибензильная группа и пара-метоксибензильная группа, которые могут быть удалены при ис-



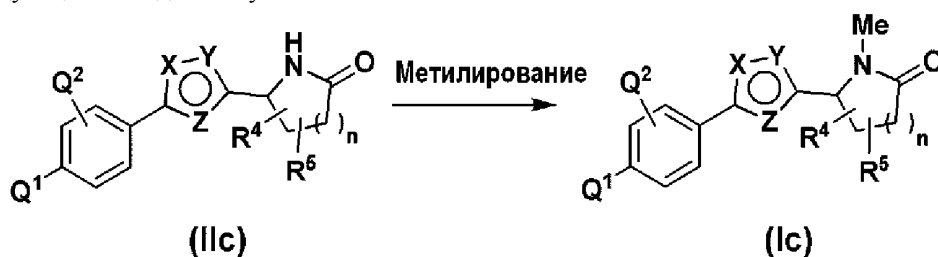
пользовании кислотных условий.

Соединение (Ib) может быть получено путем удаления защитной группы из соединения (IIb). Удаление защитной группы из соединения (IIb) может быть проведено традиционным способом. Например, реакция удаления защитной группы может быть проведена путем взаимодействия соединения (IIb) с сильной органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и трифторметансульфоновая кислота, или с сильной неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота и азотная кислота.

Удаление защиты из соединения (IIb) может быть проведено в растворителе или при отсутствии растворителей. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, толуол, ТГФ, диоксан, DME, дихлорметан, хлороформ, этилацетат, изопропилацетат, ацетон, ацетонитрил, ДМФА и ДМСО. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. В качестве защитной группы для атома азота в соединении (IIb) помимо 2,4-диметоксибензильной группы могут также использоваться третбутоксикарбонильная группа, третбутильная группа, пара-метоксикарбонильная группа и другие подобные группы, которые могут быть удалены при использовании кислотных условий. В зависимости от типа защитной группы, только одна защитная группа может быть выбрана для защиты атома азота. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и она обычно составляет от приблизительно  $-30^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $150^{\circ}\text{C}$ , и предпочтительно от приблизительно  $-10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $70^{\circ}\text{C}$ . Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Метод получения 3.

Применительно к соединению формулы (I), соединение следующей формулы (Ic) может быть получено следующим методом получения.



Где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , X, Y, Z и n определены в п. 1.

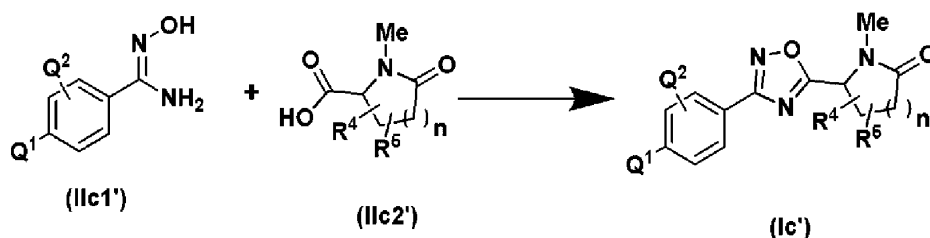
Соединение (Ic) может быть получено путем метилирования соединения (IIc). Метилирование соединения (IIc) может быть проведено традиционным способом. Например, реакция метилирования может быть проведена путем взаимодействия соединения (IIc) с метилирующим реагентом, таким как метилйодид, метилбромид и диметилсульфат, в присутствии основания в соответствующем растворителе. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, толуол, ТГФ, диоксан, DME, этилацетат, изопропилацетат, ацетон, ацетонитрил, ДМФА и NMP. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Используемое основание включает, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия; алкоксиды щелочных металлов, такие как третбутоксид калия и метоксид натрия; и карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и она обычно составляет от приблизительно  $-30^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $150^{\circ}\text{C}$ , и предпочтительно от приблизительно  $-10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $70^{\circ}\text{C}$ . Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Соединения формул (Ia), (Ib) и (Ic), которые получают приведенными выше методами получения 1, 2 и 3, могут быть выделены и очищены традиционным способом, таким как хроматография и перекристаллизация.

Исходные соединения, используемые в приведенных выше методах получения 1, 2 и 3 могут быть получены методами, упомянутыми ниже.

Метод получения 4.

Применительно к соединению формулы (I), соединение следующей формулы (Ic') может быть также получено следующим методом получения.

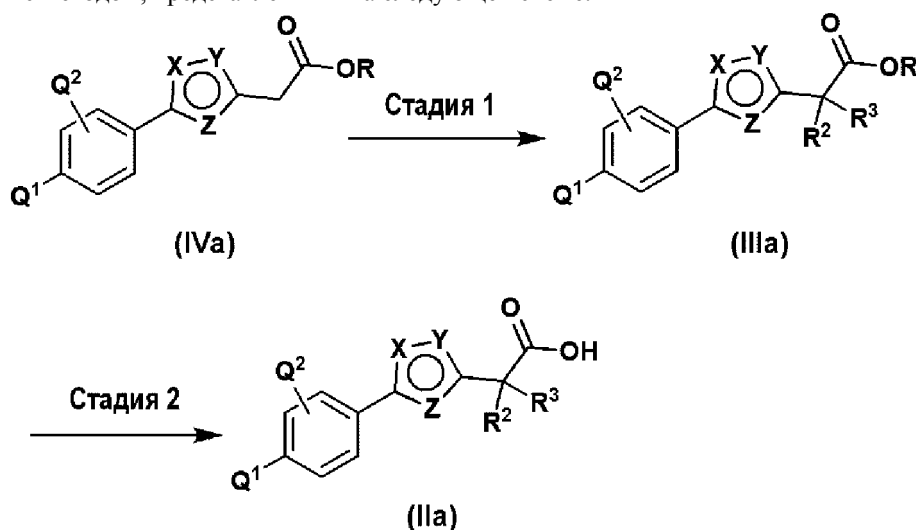


Где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $n$  определены в п.1.

Соединение (Ic') может быть получено путем взаимодействия соединения (IIc1') и соединения (IIc2') в присутствии конденсирующего реагента. Используемый в данном случае конденсирующий реагент включает, например, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида моногидрохлорид, N,N'-карбонилдимидазол, бензотриазол-1-ил-окситрис(пирролидино)фосфония гексафторфосфат, 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиримидиния 3-оксида гексафторфосфат, 2-хлор-1,3-диметилимидазолиния гексафторфосфат, 1-(хлор-1-пирролидинилметил)пирролидиния гексафторфосфат, бромтрис(пирролидино)фосфония гексафторфосфат и ангидрид пропилфосфоновой кислоты. Эти конденсирующие реагенты могут быть использованы каждый по отдельности или в комбинации с реагентом для синтеза пептида, таким как N-гидроксисукцинимид и N-гидроксibenзотриазол. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, DME, ацетонитрил, ДМФА, толуол, пиридин, этилацетат и изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и обычно она составляет от приблизительно  $-100^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $200^{\circ}\text{C}$ , и предпочтительно от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ . Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Метод получения 5.

Соединение (IIa), которое использует в описанном выше методе получения 1, может быть получено в соответствии с методом, представленным на следующей схеме.



Где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , X, Y и Z определены в п.1, и R представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

Стадия 1.

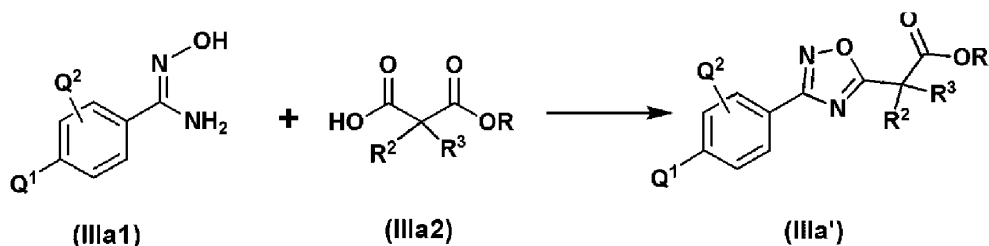
Соединение (IIIa) может быть получено путем алкилирования соединения (IVa). Алкилирование на стадии 1 может быть проведено традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия соединения (IVa) с алкилгалогенидом или циклоалкилгалогенидом, которые обозначены  $R^2X$  или  $R^3X$ , в присутствии основания в соответствующем растворителе. Соединение (IIIa), где  $R^2$  и  $R^3$  берут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила или 4-6-членного насыщенного гетероциклического кольца, может быть получено путем взаимодействия соединения (IVa) с соответствующим дигалогенированным соединением (например,  $X-(CH_2)_n-X$ , где  $n$  представляет собой целое число от 3 до 6, и X представляет собой галоген) при описанных выше условиях проведения реакции. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, DME, ацетонитрил, ДМФА, толуол, этилацетат и изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Используемое в данном случае основание включает, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид

натрия, гидроксид калия и гидроксид лития; гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия; алкоксиды щелочных металлов, такие как третбутоксид калия и метоксид натрия; и карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и обычно она составляет от 0°C до 200°C, и предпочтительно от 20°C до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Стадия 2.

Соединение (IIa) может быть получено путем гидролиза соединения (IIIa). Гидролиз на стадии 2 может быть проведен традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем обработки соединения (IIIa) водой при использовании кислотных или основных условий в соответствующем растворителе. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЕ, ацетон, ацетонитрил, ДМФА, ДМСО, метанол, этанол, изопропанол и воду. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Используемая в данном случае кислота включает, например, минеральную кислоту, такую как хлористоводородная кислота и серная кислота. Используемое в данном случае основание включает, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития; алкоксиды щелочных металлов, такие как третбутоксид калия; и карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат лития. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и она обычно составляет от 0°C до 150°C, и предпочтительно от 20°C до 100°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Применительно к соединению (IIIa), которое используют в описанном выше методе получения 5, соединение следующей формулы (IIIa') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации соединения (IIIa1) и соединения (IIIa2).



Где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Q^1$  и  $Q^2$  определены в п.1, и R представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

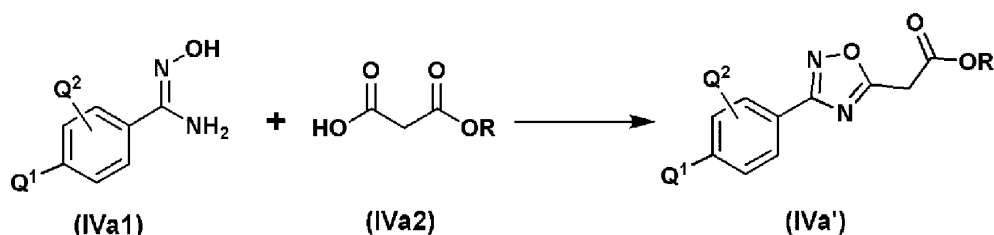
Реакция конденсации, сопровождаемая реакцией дегидратации и циклизации соединения (IIIa1) и соединения (IIIa2) может быть проведена традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем превращения соединения (IIIa2) в реакционно-способное производное (такое как алкиловый эфир, активированный эфир, ангидрид кислоты и галогенангидрид), и затем взаимодействия полученного реакционно-способного производного с соединением (IIIa1). Активный эфир включает, например, п-нитрофениловый эфир, N-гидроксисукцинимидный эфир и пентафторфениловый эфир. Ангидрид кислоты включает, например, смешанный ангидрид, полученный из этилхлоркарбоната, изобутилхлоркарбоната, изовалериановой кислоты, пивалиновой кислоты, и другие подобные соединения. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЕ, ацетонитрил, ДМФА, толуол, пиридин, и эфиры, такие как этилацетат, изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и обычно она составляет от -100°C до 200°C, и предпочтительно от -30°C до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Кроме того, соединение (IIIa') может быть также получено путем взаимодействия соединения (IIIa1) и соединения (IIIa2) в присутствии конденсирующего реагента. Используемый в данном случае конденсирующий реагент включает, например, N,N'-дихлоргексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида моногидрохлорид, N,N'-карбонилдимидазол и бензотриазол-1-ил-окситрис(пирролидино)фосфония гексафторфосфат. Эти конденсирующие реагенты могут быть использованы каждый по отдельности или в комбинации с реагентом для синтеза пептида, таким как N-гидроксисукцинимид и N-гидроксibenзотриазол. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, ТГФ, диоксан, ДМЕ, ацетонитрил, ДМФА, толуол, пиридин, этилацетат и изопропилацетат. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и она обычно составляет от -100°C до 200°C, и предпочтительно от -30°C

до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Метод получения 7.

Применительно к соединению (IVa), которое используют в описанном выше методе получения 5, соединение следующей формулы (IVa') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации соединения (IVa1) и соединения (IVa2).

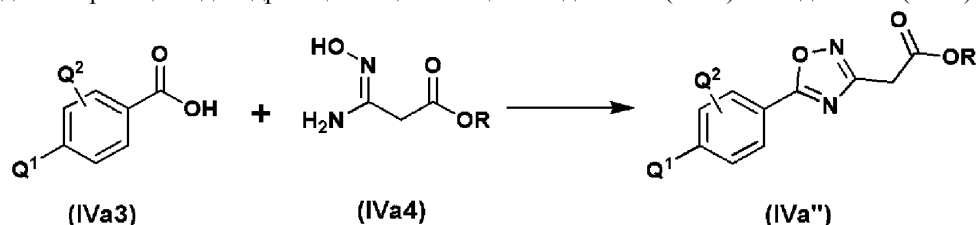


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1, и R представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

Соединение (IVa') может быть получено из соединения (IVa1) и соединения (IVa2) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 8.

Применительно к соединению (IVa), которое используют в описанном выше методе получения 5, соединение следующей формулы (IVa'') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации соединения (IVa3) и соединения (IVa4).

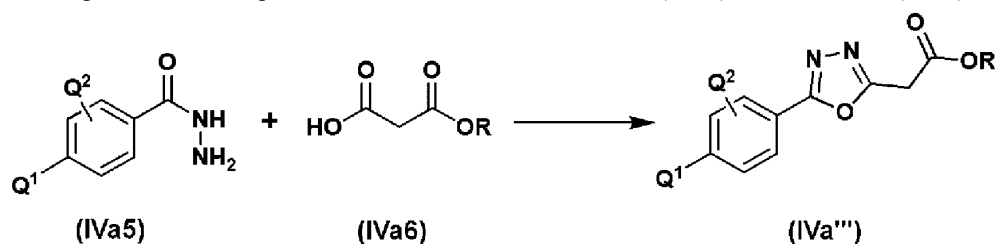


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1, и R представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

Соединение (IVa'') может быть получено из соединения (IVa3) и соединения (IVa4) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 9.

Применительно к соединению (IVa), которое используют в описанном выше методе получения 5, соединение следующей формулы (IVa''') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации соединения (IVa5) и соединения (IVa6).

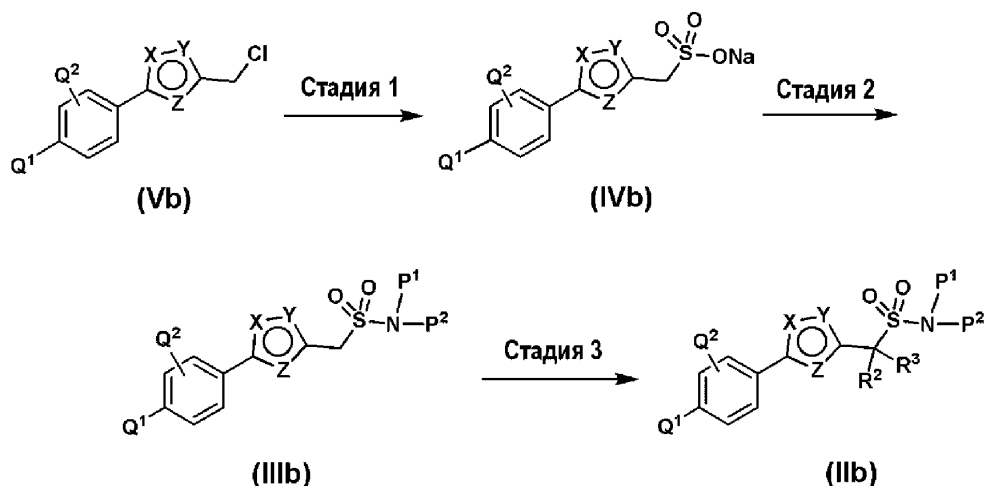


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1, и R представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

Соединение (IVa''') может быть получено из соединения (IVa5) и соединения (IVa6) в соответствии с методом получения 6. Получение 1,3,4-оксадиазольного кольца, подвергнутого реакции дегидратации и циклизации может быть проведено при совместном присутствии дегидратирующего реагента, такого как оксихлорид фосфора, и реагента Бургесса в качестве добавки.

Метод получения 10.

Соединение (IIb), которое используют в описанном выше методе получения 2, может быть получено методом, представленным на следующей схеме.



Где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, X, Y и Z определены в п. 1;

P<sup>1</sup> представляет собой защитную группу для атома азота, такую как 2,4-диметоксибензильная группа и пара-метоксибензильная группа, которые могут быть удалены при использовании кислотных условий; и

P<sup>2</sup> представляет собой водород или защитную группу для атома азота, такую как 2,4-диметоксибензильная группа и пара-метоксибензильная группа, которые могут быть удалены при использовании кислотных условий.

Стадия 1.

Соединение (IVb) может быть получено путем взаимодействия соединения (Vb) с сульфитом натрия. Реакция замещения на стадии 1 может быть проведена традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем обработки соединения (Vb) сульфитом натрия в подходящем растворителе. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, эфиры, такие как Et<sub>2</sub>O, ТГФ, диоксан и DME; спирты, такие как метанол, этанол и изопропиловый спирт; и толуол. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и обычно она составляет от -100°C до 200°C, и предпочтительно от 0°C до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Стадия 2.

Соединение (IIIb) может быть получено путем сульфонамидирования соединения (IVb). Сульфонамидирование на стадии 2 может быть проведено традиционным способом. Например, реакция может быть проведена путем превращения соединения (IVb) в соединения сульфонилхлорида и затем взаимодействия the полученного соединения с соединением амина. Превращение в соединения сульфонилхлорида может быть проведено с помощью оксихлорида фосфора в растворителе или при отсутствии растворителей. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, Et<sub>2</sub>O, ТГФ, диоксан, DME и толуол. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и она обычно составляет от -100°C до 200°C, и предпочтительно от 0°C до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

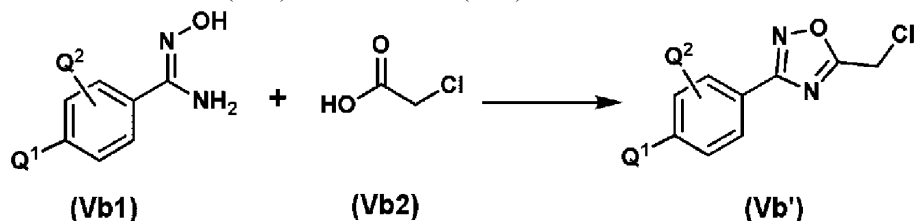
Превращение соединения сульфонилхлорида, которое представляет собой промежуточное соединение на стадии 2, в соответствующее соединение сульфонамида может быть проведено в присутствии или отсутствии основания в растворителе с NHP<sup>1</sup>P<sup>2</sup>, которое представляет собой соединение амина, моноили дизамещенное с помощью защитной группы, которая может быть удалена при использовании кислотных условий. Используемый в данном случае растворитель следует выбирать с учетом используемого исходного соединения и других факторов, и растворитель включает, например, Et<sub>2</sub>O, ТГФ, диоксан, DME, ДМФА, ацетонитрил и толуол. Растворитель может быть использован в качестве единственного растворителя или в комбинации с другим растворителем. Используемое в данном случае основание включает, например, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид лития; алкоксиды щелочных металлов, такие как третбутоксид калия; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия и карбонат лития; и органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин, 2,4,6-коллидин и 4-диметиламинопиридин. Температура проведения реакции может изменяться в зависимости от исходного соединения и других факторов, и обычно она составляет от -100°C до 200°C, и предпочтительно от 0°C до 150°C. Время проведения реакции обычно составляет от 30 минут до 24 часов.

Стадия 3.

Соединение (IIb) может быть получено путем алкилирования соединения (IIIb). Соединение (IIb) может быть получено из соединения (IIIb) в соответствии с методом получения 5, стадия 1.

Метод получения 11.

Применительно к соединению (Vb), которое используют в описанном выше методе получения 10, соединение следующей формулы (Vb') может быть получено путем проведения реакции конденсации-циклодегидратации соединения (Vb1) и Соединения (Vb2).

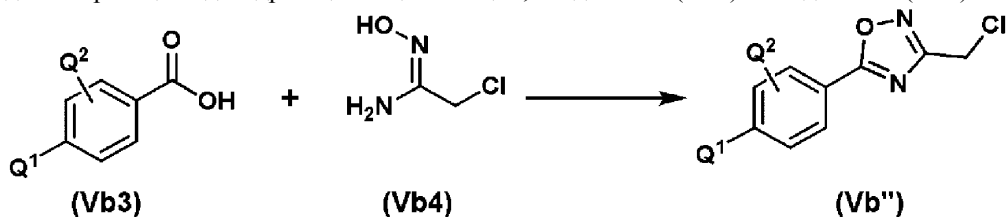


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1.

Соединение (Vb') может быть получено из соединения (Vb1) и соединения (Vb2) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 12.

Применительно к соединению (Vb), которое используют в описанном выше методе получения 10, соединение следующей формулы (Vb'') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации, соединения (Vb3) и соединения (Vb4).

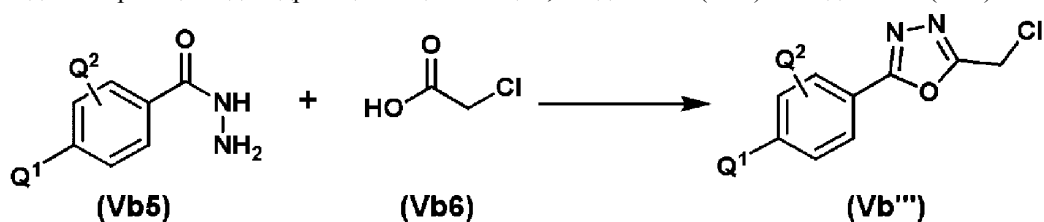


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1.

Соединение (Vb'') может быть получено из соединения (Vb3) и соединения (Vb4) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 13.

Применительно к соединению (Vb), которое используют в описанном выше методе получения 10, соединение следующей формулы (Vb''') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации, соединения (Vb5) и соединения (Vb6).

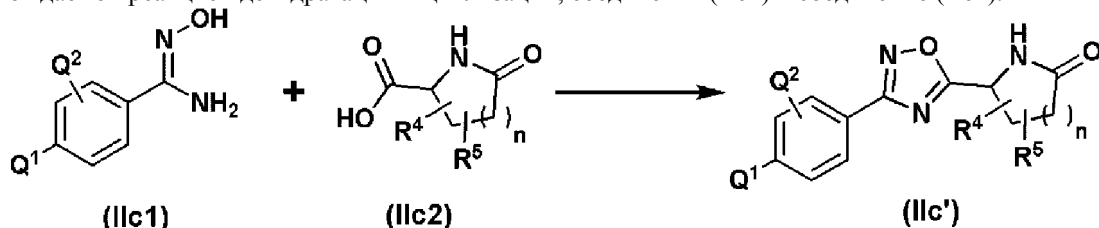


Где Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> определены в п.1.

Соединение (Vb''') может быть получено из соединения (Vb5) и соединения (Vb6) в соответствии с методом получения 9.

Метод получения 14.

Применительно к соединению (IIc), которое используют в описанном выше методе получения 3, соединение следующей формулы (IIc') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации, соединения (IIc1) и соединения (IIc2).

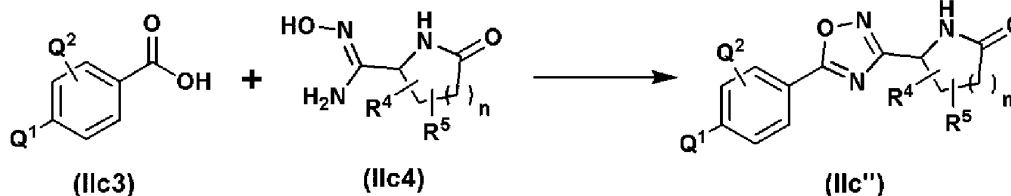


Где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> и n определены в п.1.

Соединение (IIc') может быть получено из соединения (IIc1) и соединения (IIc2) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 15.

Применительно к соединению (IIc), которое используют в описанном выше методе получения 3, соединение следующей формулы (IIc'') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации, соединения (IIc3) и соединения (IIc4).

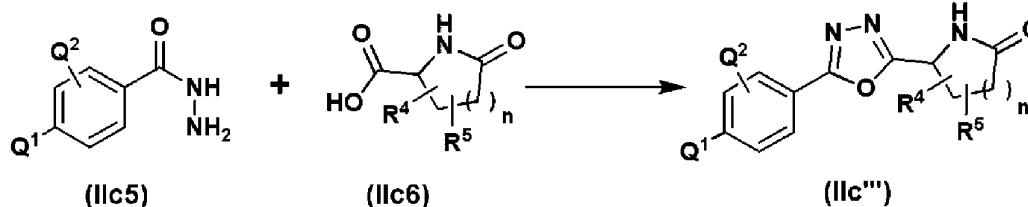


Где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $n$  определены в п.1.

Соединение (IIc'') может быть получено из соединения (IIc3) и соединения (IIc4) в соответствии с методом получения 6.

Метод получения 16.

Применительно к соединению (IIc), которое используют в описанном выше методе получения 3, соединение следующей формулы (IIc''') может быть получено путем проведения реакции конденсации, сопровождаемой реакцией дегидратации и циклизации, соединения (IIc5) и соединения (IIc6).



Где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$  и  $n$  определены в п.1.

Соединение (IIc''') может быть получено из соединения (IIc5) и соединения (IIc6) в соответствии с методом получения 9.

Соединения по настоящему изобретению формулы (1) и их промежуточные соединения могут быть выделены и очищены способом, хорошо известным специалисту в данной области. Этот способ включает, например, экстракцию, распределение, повторное осаждение, колоночную хроматографию (например, колоночную хроматографию на силикагеле, ионообменную колоночную хроматографию и препаративную жидкостную хроматографию), и перекристаллизацию.

Используемый в данном случае для перекристаллизации растворитель включает, например, спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол и 2-пропанол; растворитель на основе простого эфира, такой как диэтиловый эфир; растворитель на основе сложного эфира, такой как этилацетат; растворитель на основе ароматического углеводорода, такой как бензол и толуол; кетоновый растворитель, такой как ацетон; галогенированный растворитель, такой как дихлорметан и хлороформ; углеводородный растворитель, такой как гексан; апротонный растворитель, такой как диметилформамид и ацетонитрил; воду и смесь растворителей. Что касается других методов очистки, то, например, могут быть использованы методы, описанные в серии публикаций Experimental Chemistry, том 1 или другие тома (Jikken Kagaku Kouza, edited by the Chemical Society of Japan, issued by MARUZEN). И структура соединений по настоящему изобретению может быть легко определена методом спектрального анализа, таким как метод ядерного магнитного резонанса, методом поглощения в инфракрасной области и методом спектроскопии кругового дихроизма, и методом масс-спектрометрии, принимая во внимание структуру каждого исходного соединения.

Кроме того, при необходимости, каждое промежуточное соединение или каждый конечный продукт в описанных выше методах получения могут быть также превращены в другое соединение по настоящему изобретению путем соответствующей модификации их функциональной группы, а именно, удлинения различных боковых цепей со стороны амина, гидрокси, карбонила, галогена, и так далее; и путем необязательной установки упомянутых выше защитных групп и их удаления. Модификация функциональной группы и удлинение боковой цепи может быть осуществлено традиционным способом (например, смотрите монографию Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999), etc.).

Соединения по настоящему изобретению формулы (1) или их фармацевтически приемлемая соль являются иногда асимметричными соединениями или иногда имеют заместитель, включающий асимметрический атом углерода. В этом случае, соединения имеют оптические изомеры. Соединения по настоящему изобретению включают смесь этих изомеров и индивидуальный изомер, который может быть получен традиционным способом. Соединения, имеющие асимметричную структуру, могут быть получены, например, путем использования исходного материала, имеющего центр асимметрии или путем вве-

дения асимметричной структуры на любом этапе проведения процесса. Например, в случае оптических изомеров, оптические изомеры могут быть получены путем использования оптически активного исходного материала или путем разделения смеси оптических изомеров на соответствующей стадии. В случае, когда соединение формулы (1) или его промежуточное соединение имеет функциональную группу с основными свойствами, его оптическое разделение включает, например, диастереомерный метод, где соединения превращают в его соль путем реакции с оптически активной кислотой (например, монокарбоновой кислотой, такой как миндальная кислота, N-бензилоксиаланин и молочная кислота; дикарбоновой кислотой, такой как винная кислота, о-диизопропилиден-винная кислота и яблочная кислота; или с сульфоновой кислотой, такой как камфорсульфоновая кислота и бромкамфорсульфоновая кислота), в инертных растворителях (например, в спиртах, таких как метанол, этанол и 2-пропанол; в простых эфирных растворителях, таких как диэтиловый эфир; в сложных эфирных растворителях, таких как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или в смеси растворителей). В случае, когда соединение формулы (1) или его промежуточное соединение имеет функциональную группу с кислотными свойствами, такую как карбоксильная группа, соединение может быть также оптически разделено путем образования его соли с оптически активным амином (например, с органическим амином, таким как 1-фенилэтиламин, кинин, хинидин, цинхонидин, цинхонин и стрихнин).

Температуру для образования соли выбирают обычно в диапазоне от  $-50^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого в конкретном случае растворителя, предпочтительно, от  $0^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения, и, более предпочтительно, от комнатной температуры до температуры кипения. Для повышения оптической чистоты, желателно повышать температуру до приблизительной температуры кипения используемого в конкретном случае растворителя. При собирании осажденных кристаллов на фильтре, оптимальное охлаждение может приводить к повышению выхода. Подходящее количество используемых оптически активной кислоты или амина составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 2,0 эквивалентов относительно количества соединения, предпочтительно, приблизительно один эквивалент. В соответствующем случае, полученный кристалл может быть подвергнут перекристаллизации в инертном растворителе (например, в спирте, таком как метанол, этанол и 2-пропанол; простом эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир; сложном эфирном растворителе, таком как этилацетат; углеводородном растворителе, таком как толуол; апротонном растворителе, таком как ацетонитрил; или смеси растворителей) с получением его высоко чистой соли. И, в соответствующем случае, подвергнутая оптическому разделению соль может быть также обработана кислотой или основанием с получением свободной формы соединения.

Среди исходных материалов и промежуточных соединений в каждом упомянутом выше методе получения, соединения, которые не описаны в каждом методе, производятся промышленностью или могут быть получены специалистом в данной области техники из производимого промышленностью материала известным способом или аналогичным ему способом.

Новое производное оксадиазола по настоящему изобретению обладает противосудорожным действием и потенцирующим действием на рецепторы ГАМКА (активацию ГАМК-эргической системы), в силу чего это производное может применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы. Кроме того, новое производное оксадиазола по настоящему изобретению обладает потенцирующим действием на рецепторы ГАМКА и/или действием по усилению торможения (I) в балансе возбуждения (E) и торможения (I) (балансе E/I), в силу чего это производное может применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения неврологического заболевания или психического заболевания. Неврологическое заболевание или психическое заболевание включает эпилепсию, такую как эпилептический припадок (тонические судороги, клонические судороги, малый эпилептический припадок, миоклонические судороги, генерализованный припадок включающий атонические судороги, локальный эпилептический припадок, припадок неизвестной этиологии), эпилептическое состояние, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), мезиальная височная эпилепсия, ассоциированная со склерозом гиппокампа, которая является точно идентифицируемым симптомом, и синдром Расмуссена; нейропатическую боль; нарушение развития; аутизм; биполярное расстройство; шизофрению; болезнь Альцгеймера и другие типы деменции; амиотрофический боковой склероз; болезнь Паркинсона; депрессивный симптом, сопровождающийся или не сопровождающийся эпилепсией; тревожное расстройство; обсессивно-компульсивное расстройство; и расстройство поведения во время быстрого сна, ассоциированное с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви. Новое производное оксадиазола по настоящему изобретению может предпочтительно применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения эпилепсии, такой эпилептический припадок (тонические судороги, клонические судороги, малый эпилептический припадок, миоклонические судороги, генерализованный припадок включающий атонические судороги, локальный эпилептический припадок, припадок неизвестной этиологии), эпилептическое состояние, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), мезиальная височная эпилепсия, ассоциированная со склерозом гиппокампа, которая является точно идентифи-



цируемым симптомом, и синдром Расмуссена.

В настоящем изобретении, "предотвращение" означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят здоровому субъекту, который не страдает от заболевания, и, например, указанная цель введения заключается в предотвращении начала возникновения заболевания. "Лечение" означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят субъекту, которому диагностировано наличие у него заболевания врачом (то есть пациенту). Введение активного ингредиента пациенту, страдающему от заболевания, с целью блокирования судорожного припадка, ассоциированного с заболеванием, относится к термину "предотвращение" или к термину "лечение".

Новое производное оксадиазола по настоящему изобретению обладает потенцирующим действием на рецепторы ГАМКА и/или действием по усилению торможения (I) в балансе возбуждения (E) и торможения (I) (балансе E/I), в силу чего это производное может применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения неврологического заболевания или психического заболевания.

Кроме того, новое производное оксадиазола по настоящему изобретению может применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, при котором увеличивается возбуждение (E) и/или уменьшается торможение (I) в балансе E/I.

Неврологическое заболевание или психическое заболевание включает эпилепсию, нейропатическую боль, неврологические нарушения развития, биполярное и родственные расстройства, расстройство шизофренического спектра, болезнь Альцгеймера и другие нейрокогнитивные расстройства, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона, депрессивный синдром, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, связанные с травмой и стрессом расстройства, расстройства цикла сон-бодрствование, и/или расстройство поведения во время быстрого сна, ассоциированное с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви.

Новое производное оксадиазола по настоящему изобретению обладает противосудорожным действием и потенцирующим действием на рецепторы ГАМКА (активацию ГАМК-эргической системы), в силу чего это производное может применяться в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы.

Заболевания, ассоциированные с гипофункцией ГАМК-эргической системы, включают эпилепсию, нейропатическую боль, неврологические нарушения развития, биполярные и родственные, расстройство шизофренического спектра, болезнь Альцгеймера и другие нейрокогнитивные расстройства, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона, депрессивный синдром, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, связанные с травмой и стрессом расстройства, расстройства цикла сон-бодрствование, и/или расстройство поведения во время быстрого сна, ассоциированное с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви.

Эпилепсия включает, например, эпилептический припадок (тонические судороги, клонические судороги, малый эпилептический припадок, миоклонические судороги, генерализованный припадок, включающий атонические судороги, локальный эпилептический припадок, припадок неизвестной этиологии), эпилептическое состояние, синдром Веста, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, аутосомнодоминантную ночную лобную эпилепсию (ADNFLE), синдром Ангельмана, туберозный склероз, мезиальную височную эпилепсию, ассоциированную со склерозом гиппокампа, которая является точно идентифицируемым симптомом, и/или синдром Расмуссена. Настоящее изобретение может быть предпочтительно использовано при лечении, в частности, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто и/или синдрома Ангельмана.

Депрессивный синдром включает, например, депрессивные расстройства с тревожным расстройством, депрессивные расстройства со смешанными признаками, депрессивные расстройства с признаками меланхолии, депрессивные расстройства с атипичными признаками, депрессивные расстройства с гармонизирующими с настроением психопатическими признаками, депрессивные расстройства с негармонизирующими с настроением психопатическими признаками, депрессивные расстройства с кататоническим синдромом, послеродовую депрессию, сезонные депрессивные расстройства, деструктивное нарушение регуляции настроения, депрессию/большое депрессивное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, вызванное химическим веществом/лекарственным препаратом депрессивное расстройство, депрессивное расстройство, обусловленное другим медицинским состоянием, другое установленное депрессивное расстройство и/или неустановленное депрессивное расстройство. В частности, настоящее изобретение предпочтительно использовать при депрессии/ большом депрессивном расстройстве.

Тревожные расстройства включают, например, тревожное расстройство, вызванное разлукой, селективный мутизм, специфическую фобию, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, паническую атаку, боязнь открытых пространств, генерализованное тревожное расстройство, вызванное химическим веществом/лекарственным препаратом депрессивное расстройство, депрессивное расстройство, обусловленное другим медицинским состоянием, другое установленное депрессивное расстройство и/или неустановленное депрессивное расстройство.

Биполярные или родственные расстройства включают, например, биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, циклотимическое расстройство, вызванное химическим веществ-

вом/лекарственным препаратом биполярное расстройство и родственные с ним расстройства, биполярное расстройство и родственные с ним расстройства, обусловленные другим медицинским состоянием, другое установленное биполярное расстройство и родственные с ним расстройства и/или неустановленное биполярное расстройство и родственные с ним расстройства. Эти расстройства дополнительно включают депрессивный симптом, депрессивное состояние или симптом состояния тревоги, который ассоциирован с упомянутыми выше биполярным и родственными с ним расстройствами.

В настоящем изобретении, "предотвращение" означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят здоровому субъекту, который не страдает от заболевания, и, например, указанная цель введения заключается в предотвращении начала возникновения заболевания. "Лечение" означает, что активный ингредиент по настоящему изобретению вводят субъекту, которому диагностировано наличие у него заболевания врачом (то есть пациенту). Введение активного ингредиента пациенту, страдающему от заболевания, с целью блокирования судорожного припадка, ассоциированного с заболеванием, относится к термину "предотвращение" или к термину "лечение".

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально или ректально, и суточная доза может изменяться в зависимости от соединения, способа введения, состояния/возраста пациента и других факторов. Для перорального введения, например, соединения по настоящему изобретению могут быть введены, как правило, в дозе приблизительно от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно, приблизительно от 0,1 до 500 мг в сутки на килограмм массы тела человека или млекопитающего и от одного до нескольких раз. Для парентерального введения, такого как внутривенная инъекция, например, соединения по настоящему изобретению могут быть введены, как правило, в дозе приблизительно от 0,01 до 300 мг, предпочтительно, приблизительно от 1 до 100 мг в сутки на килограмм массы тела человека или млекопитающего.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально сами по себе или в содержащей их подходящей лекарственной форме. Их лекарственная форма может представлять собой, например, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкость суспензию, инъекцию, пластырь, гелеобразный пластырь и другие подобные формы, но указанные формы не являются ограничениями для изобретения. Лекарственная форма может быть приготовлена вместе с фармацевтически приемлемыми добавками известными способами.

Добавки могут быть выбраны исходя из достижения любой цели, и они включают вспомогательное вещество, разрыхлитель, связующее вещество, флюидизирующее вещество, смазывающее вещество, вещество для нанесения покрытия, солюбилизатор, солюбилизующее вещество, загуститель, диспергирующее вещество, стабилизатор, подсластитель, вещество, корректирующее вкус и запах лекарственного средства и другие подобные добавки. В частности, они включают, например, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана, тальк и другие подобные добавки.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации, по меньшей мере, с одним другим лекарственным средством, выбранным из лекарственных средств, относящихся к противоэпилептическому средству, антидепрессанту или нейролептическому лекарственному средству. В данном случае, комбинация с другим лекарственным средством означает, что другое лекарственное средство готовят отдельно от соединения по настоящему изобретению, и лекарственная форма, содержащая другое лекарственное средство может быть введена субъекту одновременно с лекарственной формой, включающей соединение по настоящему изобретению, или через промежуток времени с лекарственной формой, включающей соединение по настоящему изобретению. Лекарственное средство, относящееся к противоэпилептическому средству включает, например, фенитоин, вальпроовую кислоту, карбамазепин, ламотригин, топирамат и другие средства, которые могут ингибировать натриевые каналы; этосуксимид, зонисамид и другие средства, которые могут ингибировать кальциевые каналы; перампанел, который может ингибировать АМРА-рецептор; бензодиазепин, который может повышать активность ГАМК-эргической системы (такой как диазепам, клоназепам и клобазам); барбитурат (такой как фенобарбитал); габапентин; и вигабатрин. Лекарственное средство, относящееся к антидепрессанту включает, например, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и другие подобные средства, которые относят к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (SSRI); дулоксетин, милнаципран и другие подобные средства, которые относят к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина-норэпинеффрина (SNRI); и имипрамин, amitриптилин, кломипрамин, амоксапин и другие подобные средства, которые относят к трициклическим антидепрессантам. Лекарственное средство, относящееся к нейролептическим лекарственным средствам, включает, например, галоперидол, спиперон, хлорпромазин и другие подобные средства, которые относят к типичным антипсихотическим средствам; и рисперидон, кветиапин, оланзапин, клозапин, пероспирон, арипипразол и другие подобные средства, которые относят к антагонистам серотонина и допамина (SDA).

### Примеры

Далее для более подробного объяснения настоящего изобретения приведены справочные примеры, примеры и испытания, однако, они никоим образом не ограничивают объем изобретения. Используемые в изобретении названия соединений не всегда образованы на основе системы номенклатуры IUPAC.

С целью упрощения описания, в справочных примерах, примерах и в таблицах в примерах могут иногда использоваться приведенные ниже условные сокращенные обозначения. Me: метил, Ph: фенил, ТГФ: тетрагидрофуран, ДМФА: N,N-диметилформамид, ДМЕ: 1,2-диметоксиэтан, ДМСО: диметилсульфоксид, ТФА: трифторуксусная кислота, MeCN: ацетонитрил, n-: нормальный-, t-: трет-. Символы, используемые в ЯМР, определяются следующим образом, с: синглет, д: дублет, дд: дублет дублета, т: триплет, тд: триплет дублета, кв: квартет, м: мультиплет, уш.: уширенный, уш.с: уширенный синглет, уш.м: уширенный мультиплет, и J: константа взаимодействия.

Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Условия проведения аналитической LC/MS приведены ниже. Наблюдаемая величина масс-спектра [MS(m/z)] представлена в МН<sup>+</sup>, и время удерживания представлено как Rt (минуты).

Прибор: Waters ACQUITYTM UltraPerformance LC.

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×30 мм.

Растворитель: А: 0,05% HCOOH/H<sub>2</sub>O, В: CH<sub>3</sub>CN.

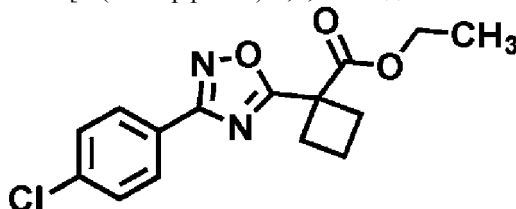
Условия проведения градиентного элюирования: 0,0-1,3 минуты; А/В=90/10-5/95 (линейный градиент) 1,3-1,5 минуты; А/В=90/10.

Расход: 0,80 мл/мин.

УФ: 220 нм, 254 нм.

Температура колонки: 40°C.

Справочный пример 1. Этил-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксилат.

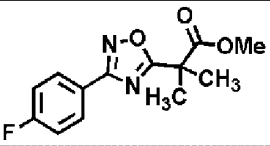
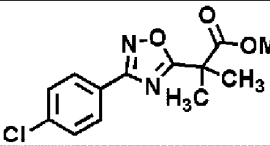
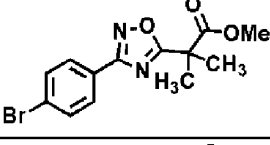
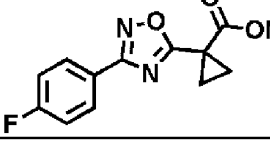
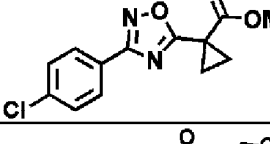
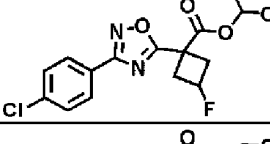
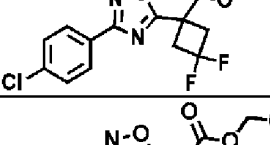
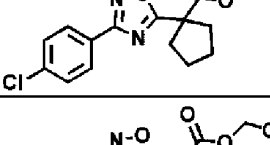
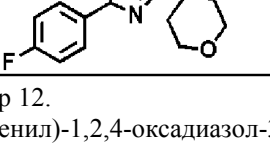
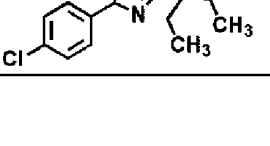


К моноэтиловому эфиру циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (100 мг) добавляли тионилхлорид (93 мкл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем остаток азеотропно сушили с толуолом с получением этил-1-(хлоркарбонил)циклобутан-1-карбоксилата в виде масла. Продукт в виде масла растворяли в ацетоне (2,64 мл). К раствору добавляли 4-хлорбензамидоксим (90 мг) и карбонат калия (109 мг), и смесь перемешивали при 50°C в течение одного часа. Твердое вещество в реакционной смеси удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (2,64 мл), и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (n-гексан:этилацетат; 6:1) с получением соединения справочного примера 1 (138 мг) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (т,3H), 2,08-2,23 (м, 2H), 2,76-2,84 (м, 2H), 2,86-2,94 (м, 2H), 4,24 (кв, 2H), 7,45-7,48 (м, 2H), 8,04-8,07 (м, 2H).

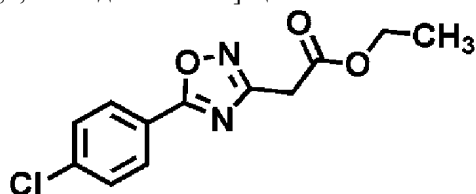
Справочные примеры 2-11.

Каждое соединение, приведенное в табл. 1, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 1.

Таблица 1			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	

Справочный пример 12.

Этил-2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]ацетат.

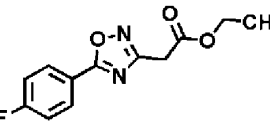
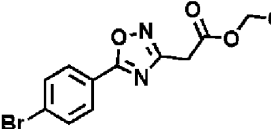


К раствору этил-3-(гидроксиамино)-3-иминопропионата (4,00 г) в пиридине (40 мл) добавляли 4-хлорбензоилхлорид (3,48 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор затем перемешивали при 90°C в течение 20 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, промывали 10% водным раствором лимонной кислоты и соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли из раствора при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 2:1) с получением соединения справочного примера 12 (4,60 г) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (т, 3H), 3,86 (с, 2H), 4,23 (кв, 2H), 7,49 (д, 2H), 8,05 (д, 2H).

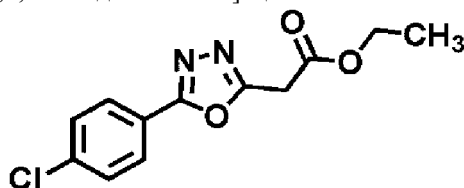
Справочные примеры 13-14.

Каждое соединение, приведенное в табл. 2, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 12.

Таблица 2			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
13		14	

Справочный пример 15.

Этил-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]ацетат.

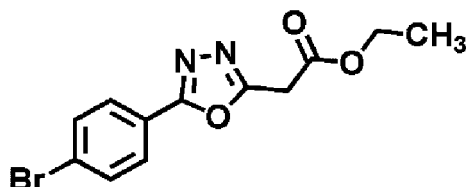


К суспензии 4-хлорбензгидразида (500 мг) этилмалонилхлорида (0,37 мл) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,86 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в хлороформе (10 мл), и добавляли к раствору реагент Бургесса (154 г). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 2:1) с получением соединения справочного примера 15 (598 мг) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (т, 3H), 4,01 (с, 2H), 4,23 (кв, 2H), 7,45-750 (м, 2H), 7,96-7,99 (м, 2H).

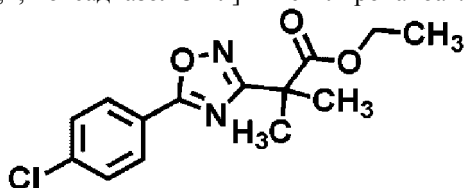
Справочный пример 16.

Соединение справочного примера 16 получали из соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 15.



Справочный пример 17.

Этил-2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропаноат.



К раствору соединения справочного примера 12 (1,60 г) в ДМФА (16 мл) добавляли карбонат цезия (7,82 г) и метилиодид (1,12 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 9:1) с получением соединения справочного примера 17 (1,11 г) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (т, 3H), 1,67 (с, 6H), 4,17 (кв, 2H), 7,47-750 (м, 2H), 8,04-8,07 (м, 2H).

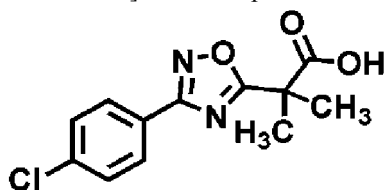
Справочные примеры 18-21.

Каждое соединение, приведенное в табл. 3, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 17.

Таблица 3			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
18		19	
20		21	

Справочный пример 22.

2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропановая кислота.



К раствору соединения справочного примера 3 (3,10 г) в метаноле (20 мл) добавляли 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (7,3 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли к раствору 10% водный раствор лимонной кислоты для доведения величины рН до рН 4. Раствор экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения справочного примера 22 (2,89 г) в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,78 (с, 6H), 7,42-7,46 (м, 2H), 8,00-8,03 (м, 2H).

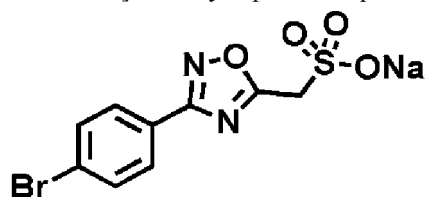
Справочные примеры 23-37.

Каждое соединение, приведенное в табл. 4, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 22.

Таблица 4			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37			

Справочный пример 38.

[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метансульфонат натрия.



К раствору 3-(4-бромфенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазола (1,35 г) в этаноле (5 мл) добавляли раствор сульфита натрия (0,62 г) в воде (5 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения справочного примера 38 (2,04 г) в виде твердого вещества.

MS (m/z) 317 (MNa<sup>+</sup>), Rt=0,52 мин.

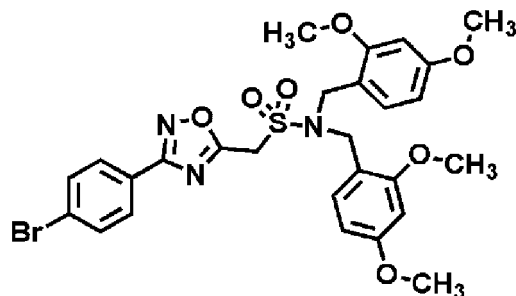
Справочные примеры 39-45.

Каждое соединение, приведенное в табл. 5, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 38.

Таблица 5			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
39		40	
41		42	
43		44	
45			

Справочный пример 46.

1-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)метансульфонамид.



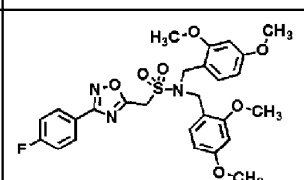
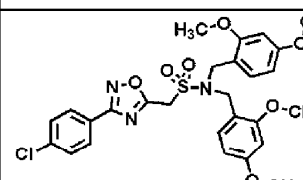
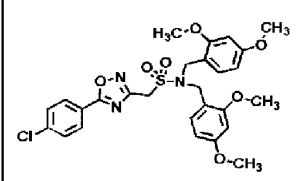
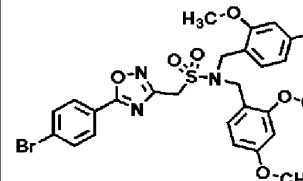
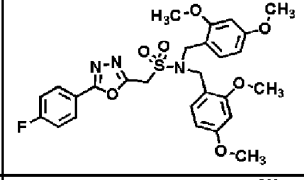
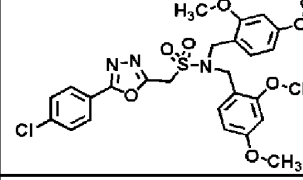
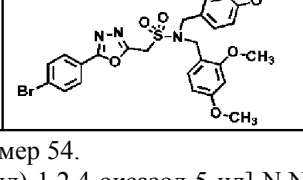
К соединению справочного примера 38 (1,68 г) добавляли оксихлорид фосфора (225 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (20 мл), и раствор добавляли по каплям к раствору бис(2,4-диметоксибензил)амин (156 г), триэтиламина (2,75 мл) и 4-диметиламинопиридина (0,06 г) в ТГФ (20 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли 10% водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пони-

женном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 2:1) с получением соединения справочного примера 46 (1,32 г) в виде аморфного вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,78 (с, 12H), 4,38 (с, 2H), 4,38 (с, 4H), 6,43-6,46 (м, 4H), 7,20 (д, 2H), 7,58-7,61 (м, 2H), 7,89-7,93 (м, 2H).

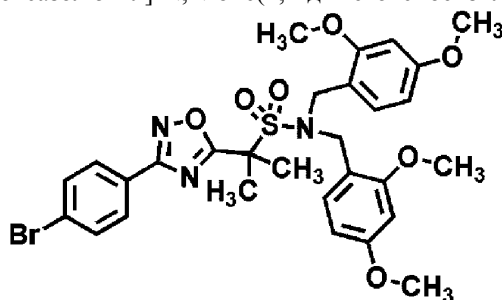
Справочные примеры 47-53.

Каждое соединение, приведенное в табл. 6, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 46.

Таблица 6			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
47		48	
49		50	
51		52	
53			

Справочный пример 54.

2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксазол-5-ил]-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)пропан-2-сульфонамид.



К раствору соединения справочного примера 46 (250 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (527 мг) и метилиодид (0,075 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли из раствора при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением соединения справочного примера 54 (241 мг) в виде аморфного вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,93 (с, 6H), 3,57 (с, 6H), 3,71 (с, 6H), 4,27 (уш.с, 4H), 5,43 (уш.с, 1H), 6,77 (уш.с, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 8,05-8,10 (м, 2H).

Справочные примеры 55-61.

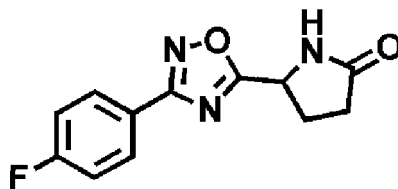
Каждое соединение, приведенное в табл. 7, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 54.



Таблица 7			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
55		56	
57		58	
59		60	
61			

Справочный пример 62.

5-[3(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-2-он.



К раствору 4-фторбензамидоксима (1,90 г), 2-пирролидон-5-карбоновой кислоты (159 г) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (5,16 г) в DME (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем при 80°C в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли из раствора при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:4) с получением соединения справочного примера 62 (2,30 г) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ: 2,21-2,40 (м, 3H), 2,51-2,62 (м, 1H), 5,09-5,12 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 8,04-8,09 (м, 2H), 8,37 (уш.с, 1H).

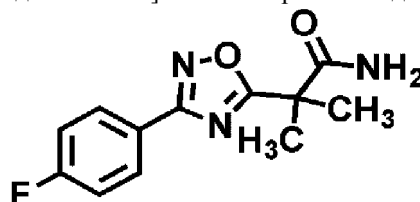
Справочные примеры 63-68.

Каждое соединение, приведенное в табл. 8, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в справочном примере 62.

Таблица 8			
Справочный пример	Структура	Справочный пример	Структура
63		64	
65		66	
67		68	

Пример 1.

2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метил-пропанамид.



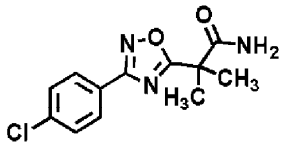
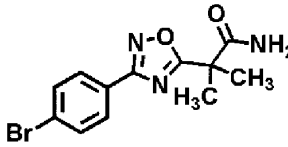
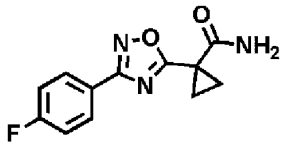
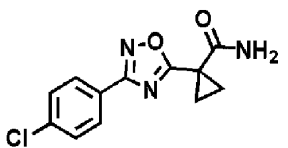
Соединение справочного примера 23 (280 мг) и оксалилхлорид (0,384 мл) растворяли в осушенном хлороформе (10 мл), к раствору добавляли две капли ДМФА, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в осушенном ТГФ (5 мл). К раствору добавляли 28% водный раствор аммиака (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:1) с получением соединения примера 1 (206 мг) в виде твердого вещества.

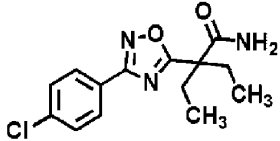
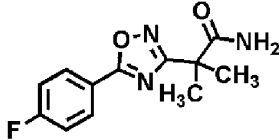
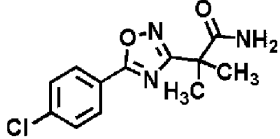
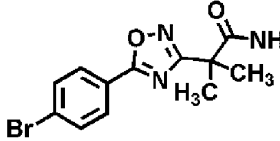
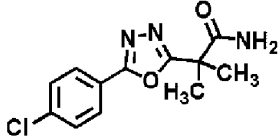
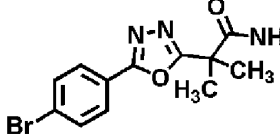
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,75 (с, 6H), 5,43 (уш.с, 1H), 6,77 (уш.с, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 8,05-8,10 (м, 2H).

MS ( $m/z$ ) 250 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t=0,69$  мин.

Примеры 2-16.

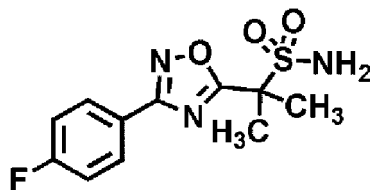
Каждое соединение, приведенное в табл. 9, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в примере 1.

Таблица 9			
Пример	Структура	$^1\text{H}$ -ЯМР $\delta$ :	LC-MS [M+H] <sup>+</sup> /Rt
2		$\text{CDCl}_3$ : 1,75 (с, 6H), 5,45 (уш.с, 1H), 6,74 (уш.с, 1H), 7,44-7,47 (м, 2H), 7,99-8,03 (м, 2H)	266/ 0,80 мин
3		$\text{CDCl}_3$ : 1,77 (с, 6H), 5,49 (уш.с, 1H), 6,75 (уш.с, 1H), 7,62-7,65 (м, 2H), 7,94-7,98 (м, 2H)	310/ 0,80 мин
4		$\text{CDCl}_3$ : 1,70-1,81 (м, 2H), 1,93-2,03 (м, 2H), 5,75 (уш.с, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,97-8,02 (м, 2H), 8,89 (уш.с, 1H)	248/ 0,74 мин
5		$\text{CDCl}_3$ : 1,75-1,86 (м, 2H), 1,98-2,08 (м, 2H), 5,80 (уш.с, 1H), 7,45-7,48 (м, 2H), 7,97-8,00 (м, 2H), 8,91 (уш.с, 1H)	264/ 0,83 мин

11		CDCl <sub>3</sub> : 0,80 (т, 6H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,24-2,33 (м, 2H), 5,78 (уш.с, 1H), 7,45- 750 (м, 2H), 8,00-8,03 (м, 2H), 8,45 (уш.с, 1H)	294/ 0,94 мин
12		CDCl <sub>3</sub> : 1,70 (с, 6H), 5,47 (уш.с, 1H), 654 (уш.с, 1H), 7,18-7,24 (м, 2H), 8,12-8,17 (м, 2H)	250/ 0,65 мин
13		CDCl <sub>3</sub> : 1,70 (с, 6H), 5,40 (уш.с, 1H), 651 (уш.с, 1H), 7,49-752 (м, 2H), 8,05-8,08 (м, 2H)	266/ 0,73 мин
14		CDCl <sub>3</sub> : 1,72 (с, 6H), 5,46 (уш.с, 1H), 652 (уш.с, 1H), 7,69-7,71 (м, 2H), 8,00-8,02 (м, 2H)	310/ 0,77 мин
15		CDCl <sub>3</sub> : 1,70 (с, 6H), 5,39 (уш.с, 1H), 657 (уш.с, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,91-7,94 (м, 2H)	266/ 0,62 мин
16		CDCl <sub>3</sub> : 1,74 (с, 6H), 556 (уш.с, 1H), 6,62 (уш.с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,88 (д, 2H)	310/ 0,65 мин

Пример 17.

2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид.



К раствору соединения справочного примера 55 в толуоле (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хромато-

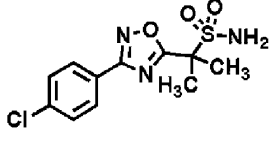
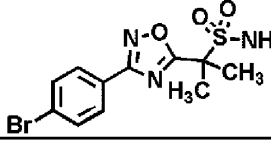
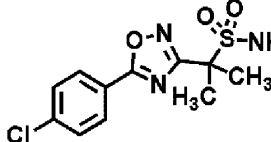
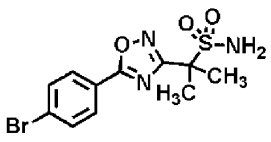
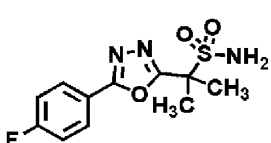
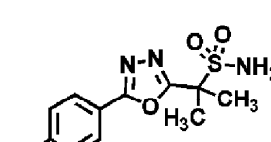
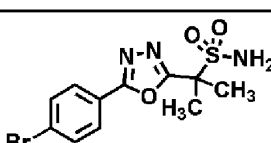
графией на силикагеле (н-гексан: этилацетат; 1:1) с получением соединения примера 17 (103 мг) в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98 (с, 6H), 4,95 (уш.с, 2H), 7,14-7,19 (м, 2H), 8,03-8,08 (м, 2H).

MS ( $m/z$ ) 286 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t=0,71$  мин.

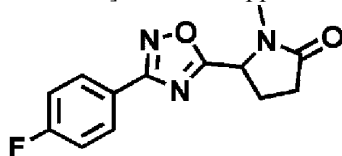
Примеры 18-24.

Каждое соединение, приведенное в табл. 10, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в примере 18.

Таблица 10			
Пример	Структура	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	LC-MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ / $R_t$
18		1,98 (с, 6H), 4,93 (уш.с, 2H), 7,44-7,47 (м, 2H), 7,98-8,01 (м, 2H)	302/ 0,81 мин
19		1,98 (с, 6H), 4,96 (уш.с, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,92 (д, 2H)	346/ 0,83 мин
20		1,93 (с, 6H), 4,96 (уш.с, 2H), 750-753 (м, 2H), 8,03-8,07 (м, 2H)	302/ 0,75 мин
21		1,95 (с, 6H), 4,98 (уш.с, 2H), 7,68-7,71 (м, 2H), 7,97-8,01 (м, 2H)	346/ 0,87 мин
22		2,01 (с, 6H), 4,87 (уш.с, 2H), 7,19-7,23 (м, 2H), 8,04-8,09 (м, 2H)	286/ 0,57 мин
23		2,01 (с, 6H), 4,88 (уш.с, 2H), 7,48-752 (м, 2H), 7,97-8,00 (м, 2H)	302/ 0,68 мин
24		1,98 (с, 6H), 4,99 (уш.с, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,86 (д, 2H)	346/ 0,68 мин

Пример 25.

5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он.



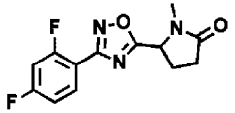
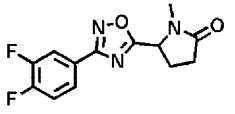
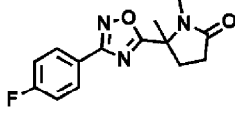
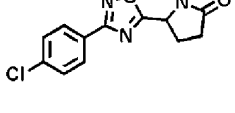
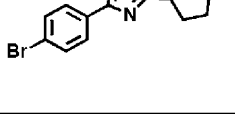
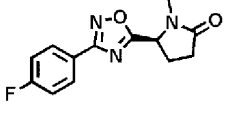
К раствору соединения справочного примера 62 (500 мг) и метилиодида (0,19 мл) в ДМФА (4 мл) добавляли карбонат цезия (0,988 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 часов. К реакционному раствору добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат; 1:3) с получением соединения примера 25 (483 мг) в виде твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27-2,33 (м, 1H), 2,40-2,67 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,84-4,87 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,99-8,04 (м, 2H).

MS ( $m/z$ ) 262 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_t=0,71$  мин.

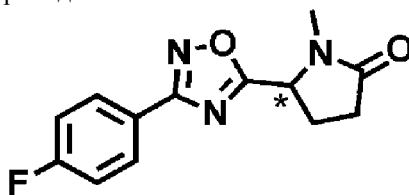
Примеры 26-31.

Каждое соединение, приведенное в табл. 11, получали из каждого соответствующего исходного соединения путем проведения реакции и обработки, аналогичных реакции и обработке в методе, описанном в примере 25.

Таблица 11			
Пример	Структура	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	LC-MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ / $R_t$
26		2,27-2,34 (м, 1H), 2,41-2,67 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,87-4,90 (м, 1H), 6,91-7,00 (м, 2H), 7,98-8,04 (м, 1H)	280/ 0,74 мин
27		2,31-2,38 (м, 1H), 2,45-2,71 (м, 3H), 2,89 (с, 3H), 4,89-4,92 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,87-7,86 (м, 1H)	280/ 0,80 мин
28		1,80 (с, 3H), 2,10-2,19 (м, 1H), 2,45-2,68 (м, 3H), 2,83 (с, 3H), 7,13- 7,18 (м, 2H), 8,04-8,08 (м, 2H)	276/ 0,82 мин
29		2,27-2,33 (м, 1H), 2,40-2,67 (м, 3H), 2,84 (с, 3H), 4,84-4,87 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,94-7,97 (м, 2H)	278/ 0,85 мин
30		2,32-2,38 (м, 1H), 2,45-2,71 (м, 3H), 2,89 (с, 3H), 4,89-4,92 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,91-7,95 (м, 2H)	322/ 0,87 мин
31		2,27-2,33 (м, 1H), 2,40-2,67 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,84-4,87 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,99-8,04 (м, 2H)	262/ 0,71 мин

Примеры 31 и 32.

(S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он и (R)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он.



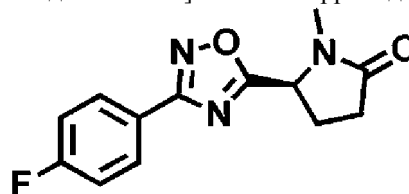
Соединение, полученное в примере 25, подвергали разделению на колонке фирмы DAICEL (CHIRALPAK™ AD-H (подвижная фаза: 100% MeCN)) с получением первого пика (энантиомер А) и второго пика (энантиомер В). Абсолютные конфигурации энантиомеров А и В оценивали путем сравнения с соответствующим продуктом, полученном в справочном примере 68, образованном из S-формы исходного соединения (то есть, соединение примера 31) для определения, что энантиомер А находится в S форме, а энантиомер В находится в R форме.

Пример 31 (энантиомер А): Rt 4,78 минут, Chiral HPLC (Chiralpak™ AD-H, 0,46 см внутренний диаметр × 25 см длина, подвижная фаза: 100% MeCN, расход: 1,0 мл/мин, температура: 40°C, длина волны: 237 нм).

Example 32 (энантиомер В): Rt 5,99 минут, Chiral HPLC (Chiralpak™ AD-H, 0,46 см внутренний диаметр × 25 см длина, подвижная фаза: 100% MeCN, расход: 1,0 мл/мин, температура: 40°C, длина волны: 237 нм).

Пример 33.

(S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он.



Соединение примера 31 может быть также получено описанным ниже способом.

К смеси 4-фторбензамидоксима (840 г), (S)-2-пирролидон-5-карбоновой кислоты (1,08 кг), N,N-диизопропилэтиламина (256 л) и этилацетата (7,3 л) добавляли 50% раствор ангидрид пропилфосфоновой кислоты в этилацетате (4,48 кг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов и затем при 75°C в течение 25 часов. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли к реакционному раствору 0,1 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты (3,36 л). Смесь разделяли в делительной воронке, и водный слой экстрагировали два раза этилацетатом (1,86 л). Объединенный органический слой промывали 5% водным раствором гидроортофосфатом калия (3,36 кг) и затем водой (1,68 л), и органический слой концентрировали при пониженном давлении до массы 3,36 кг. Концентрированный раствор охлаждали до 0°C при перемешивании. К полученной суспензии добавляли по каплям n-гептан (3,02 кг), и полученный кристалл собирали на фильтре, промывали смесью 40% этилацетат/гептан (1,68 кг) и сушили под вакуумом при 40°C с получением загрязненного примесями кристалла (1,14 кг) бледно-коричневого цвета. Полученный загрязненный примесями кристалл (1,00 кг) растворяли в смеси 2-пропанол/вода (50%, 1,6 кг) и затем добавляли 60 г активированного угля. Смесь перемешивали при 25°C, и активированный уголь удаляли фильтрацией. Фильтрат разбавляли смесью 2-пропанол/вода (50%) с доведением суммарной массы до 3,0 кг, и разбавленный раствор добавляли по каплям в воду (6,0 л) при 0°C при перемешивании. Полученный кристалл собирали на фильтре, промывали смесью 2-пропанол/вода (12,5%, 2,0 кг) и сушили под вакуумом при 40°C с получением соединения примера 33 (944 г) в виде белого твердого вещества. Анализ методом ЯМР и HPLC показывал, что настоящее соединение идентично соединению примера 31.

Результаты фармакологических экспериментов с некоторыми типичными соединениями по настоящему изобретению приведены ниже, и, кроме того, дана интерпретация фармакологических активностей соединений по настоящему изобретению, но эти результаты никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Испытание 1. Испытание с использованием модели, создаваемой путем подкожной инъекции пентетразола (минимальной модели судороги, scPTZ).

Для оценки противоэпилептического лекарственного средства обычно используют модель, создаваемую путем подкожной инъекции пентетразола (минимальной модели судороги, scPTZ), которая характеризуется высокой степенью достоверности клинического прогноза. Предполагается, что соединение, проявляющее противосудорожное действие при испытании в этой модели, может в дальнейшем применяться в клинике в качестве противоэпилептического лекарственного средства. В этом испытании

использовали модель на животном, у которого проявляются генерализованный малый эпилептический припадок или миоклонические судороги. Испытуемые соединения вводили перорально самцам мышей Slc:ddY (приобретены у фирмы Japan SLC, Inc., по 5 мышей в каждой группе, масса тела 20-30 г). Через час, подкожно вводили пентетразол (85 мг/кг). Затем за мышами наблюдали в течение 30 минут, чтобы выяснить, развились ли клонические судороги или нет. Контрольным мышам вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы и проводили то же самое испытание. Результаты приведены в табл. 12. Результаты представлены в виде числа мышей без судорог из общего количества 5 мышей. Полагали, что настоящее испытание приводит к достоверным результатам, в случае, когда у 4 мышей из 5 мышей в контрольной группе развились судороги.

Таблица 12			
Пример	Доза		
	100 мг/кг	50 мг/кг	25 мг/кг
1	4	2	2
2	5	3	2
3	5	3	2
4	5	4	2
5	4	1	1
6	5	2	1
7	4	-	-
8	5	2	0
9	5	-	-
10	3	-	-
11	4	1	3
12	5	3	1
13	5	4	2
14	5	5	2
15	5	3	1
16	5	2	3
17	4	4	0
18	5	3	2
19	4	2	2
20	5	3	1
21	3	-	-
22	3	-	-
23	2	-	-
24	5	3	0
25	-	5	4
26	-	2	2
27	-	5	2
28	-	5	3
29	-	4	2
30	-	3	3
31	5	5	3
32	5	5	1

-: испытание не проводили.



Как показано в табл. 12, соединения по настоящему изобретению оказывали противосудорожное действие в данном исследовании, в котором соединения по настоящему изобретению перорально вводили в модели, созданной путем подкожной инъекции пентетразола (в минимальной модели судороги, scPTZ). Что касается соединений примеров 11, 16, 25, 28, 30 и 31, то более чем у половины животных в каждом испытании обнаруживалось противосудорожное действие соединений даже при пероральном введении в дозе 25 мг/кг.

Испытание 2. Испытание на вращающемся валу.

Данное испытание представляет собой испытание для оценки вероятности возникновения нарушения координации движения при воздействии испытываемого соединения. Установка для проведения этого испытания оборудована вращающимся цилиндрическим валом диаметром 4 см, в которой мышь вынуждают пробежать по вращающемуся валу, и координацию движения оценивают по результату этой пробежки (может пробежать или не может пробежать). Самцов мышей Sic: ddy (приобретены у фирмы Japan SLC, Inc., масса тела: 20-30 г) тренировали за 3 часа до начала испытаний, для того чтобы они могли бежать по вращающемуся валу со скоростью вращения 12 вращений в минуту в течение 5 минут без падения. В этом испытании используют только тех мышей, которые были способны бегать на тренировке. Испытуемое соединение вводили перорально в группе, состоящей из 5 мышей. Через один час после введения, мышью ставили на вращающийся вал со скоростью 15 вращений в минуту и регистрировали их характеристики движения в течение 180 секунд и измеряли время, в течение которого они бегали. Контрольным мышам, вместо испытываемого соединения вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы, и проводили то же самое испытание. Координацию движения оценивали по среднему значению времени пробежек пяти мышей (в секундах). Результаты приведены в табл. 13. Контрольная группа бегала в течение 180 секунд.

Таблица 13			
Пример	Доза		
	100 мг/кг	50 мг/кг	25 мг/кг
1	180	-	-

2	180	-	-
3	180	-	-
4	180	-	-
5	180	-	-
6	180	-	-
7	180	-	-
8	180	-	-
9	180	-	-
10	180	-	-
11	180	-	-
12	180	-	-
13	180	-	-
14	180	-	-
15	180	-	-
16	180	-	-
17	180	-	-
18	180	-	-
19	180	-	-
20	180	-	-
21	180	-	-
22	180	-	-
23	180	-	-
24	180	-	-
25	-	144,8	180
26	-	180	-
27	-	180	-
28	-	180	-
29	-	146,4	180
30	-	180	-
31	0	53,2	180
32	65,3	180	-

-: испытание не проводили Как показано в табл. 13, по результатам для всех соединений примеров, мыши, которым перорально вводили соединение в дозе 25 мг/кг или более, бегали по вращающемуся валу без падения в течение 180 секунд, что означает, что все соединения примеров не нарушали координации движения. Из этого следует, что соединения примеров, оцениваемые в модели, создаваемой путем подкожной инъекции пентетразола (в минимальной модели судороги, scPTZ) в испытании 1, демонстрировали противосудорожное действие, а при испытании 2 демонстрировали, что дозы в испытании 1 практически не нарушали координации движения.

Испытание 3. Оценка противосудорожного действия в мышинной модели синдрома Драве с фебрильными судорогами.

Это испытанию проводят для оценки противосудорожного действия испытуемых соединений при

фебрильных судорогах в мышинной модели синдрома Драве. В этом испытании использовали мышей BALB/c-Scn1a  $\pm$  (номер по каталогу: RBRC06422; их можно получить в исследовательском центре RIKEN BioResource Research Center в рамках национального проекта National BioResource Project). Данная модель на мышах, имеющих мутацию в гене Scn1a, ответственном за синдром Драве, позволяет моделировать симптомы, сходные с фебрильными судорогами, вызванными гипертермией, которая является симптомом у пациента, страдающего синдромом Драве, и может использоваться в качестве модели спонтанного синдрома Драве на животных (ссылка на публикацию: Japan Epilepsy Research Foundation, Annual Report 2015: 26: 69-76). Самцам мышей в модели синдрома Драве (одна группа: 5-8 мышей, масса тела: 20-30 г) перорально вводили испытуемое соединение. Через 50 мин, мышей помещали в камеру, подогреваемую с помощью горячей ванны, для провоцирования гипертермии, и наблюдали за развитием фебрильных судорог. Сразу после развития фебрильных судорог, измеряли ректальную температуру и использовали ее в качестве пороговой температуры тела для индуцирования фебрильных судорог. Контрольным мышам вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы вместо испытуемого соединения, и проводили то же самое испытание. Противосудорожное действие в данном испытании оценивали по дозе, необходимой для значительного повышения пороговой температуры тела для возникновения фебрильных судорог по сравнению с контрольной группой, и по разнице пороговой температуры тела для возникновения фебрильных судорог по сравнению с контрольной группой.

Результаты приведены в табл. 14.

Таблица 14		
Пример	Доза для противосудорожного эффекта (мг/кг)	Разница пороговой температуры судороги от пороговой температуры в контрольной группе (°C)
2	50	0,6
3	100	0,7
13	50	0,6
20	100	0,6
25	125	0,3
29	25	0,7
31	125	0,3
32	25	05

Как показано в табл. 14, соединения по настоящему изобретению проявляли некоторый эффект повышения пороговой температуры возникновения судорог в мышинной модели синдрома Драве с фебрильными судорогами, и, вследствие этого, полученные результаты говорят о том, что соединения по настоящему изобретению обладают противосудорожным действием в модели синдрома Драве. Для всех соединений примеров, противосудорожное действие в модели синдрома Драве проявлялось в дозе, которая не нарушала координации движений в испытании 2, то есть в испытании по движению на вращающемся валу.

Испытание 4. Оценка потенцирующего действия на рецепторы ГАМКА.

Данный тест проводят для оценки потенцирующего действия лекарственного средства на рецепторы ГАМКА, определяемое по электрическому току, генерируемому ГАМК, используя клетки, экспрессирующие рецептор ГАМКА, приготовленные в соответствии с руководством Guideline for Generation of Stable Cell Lines (веб-сайт Lonza Japan; непатентный документ 4). Клетки, экспрессирующие рецептор ГАМКА, использовали в электрофизиологическом исследовании, в котором измеряли электрический ток, при добавлении к клеткам раствора 2 мкМ ГАМК и затем смесь 2 мкМ ГАМК и тестируемого соединения. Потенцирующее действие на рецепторы ГАМКА оценивали по увеличению отношения электрического тока, генерируемого только 2 мкМ ГАМК, к электрическому току, генерируемому смесью 2 мкМ ГАМК и тестируемого соединения, и определяли концентрацию испытуемого соединения, при которой происходит увеличение этого отношения на 20%, обозначая ее как EC20. Кроме того, измеряли электрический ток, генерируемый смесью 2 мкМ раствора ГАМК и испытуемого соединения с 10 мкМ флумазенила, и рассчитывали степень ингибирования генерации электрического тока при добавлении флумазенила по сравнению с электрическим током, генерируемым в отсутствие флумазенила. Результаты представлены в табл. 15.

Таблица 15		
Пример	Потенцирующее действие на рецепторы ГАМКА ЕС20 (мкМ)	Степень ингибирования увеличения электрического тока при добавлении флумазенила (%)
1	55	-
2	29	<0
3	29	<0
4	>100	-
5	>300	-
6	3,3	-
7	5,4	-
8	3,2	-
9	2,7	-
10	247	-
11	5,1	-
12	234	-
13	71	<0
14	32	-
15	>300	-
16	>300	-
17	45	-
18	37	<0
19	34	-
20	20	55
21	9,6	-
22	>300	-
23	190	-
24	86	-
25	16	12
26	>100	-
27	39	<0
28	9,3	24
29	1,1	7
31	15	<0
32	3,6	<0
клобазам	0,34	88
диазепам	0,03	93

-: не оценивали.

Как показано в табл. 15, соединения по настоящему изобретению оказывали потенцирующее дейст-

вие на рецепторы ГАМКА. Потенцирующее действие на рецепторы ГАМКА клобазама и диазепама, которые относятся к бензодиазепинам, сильно ингибировал флумазенил, который является антагонистом бензодиазепама, в то время как потенцирующее действие соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА флумазенил ингибировал очень слабо, что позволяло предположить, что потенцирующее действие соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА происходит по механизму, отличающемуся от механизма действия бензодиазепинов.

Испытание 5. Оценка антидепрессивного действия в тесте принудительного плавания на крысах.

Данный тест позволяет оценить антидепрессивное действие лекарственного средства. Когда крысу бросают в ванну с водой, из которой крыса не может выбраться, с целью заставить ее плавать, крыса сначала пытается сбежать, а затем становится неподвижной. На следующий день, когда крысу снова бросают в ванну с водой, неподвижность возникает раньше, чем при первом испытании. Этот метод позволяет оценить антидепрессивное действие испытуемого соединения, используя продолжительность неподвижности в качестве показателя депрессивного поведения. За день до проведения теста, самцов крыс линии Wister (приобретенных у Charles River Laboratories Japan, масса тела 260-300 г) заставляли плавать в ванне с водой в течение 15 минут. В день проведения теста, перорально вводили крысам испытуемое соединение (10-12 крыс в одной группе). Через час, крыс снова заставляли плавать в течение 5 минут и измеряли время каждого случая неподвижности. В контрольной группе, вместо испытуемого соединения крысам вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы и подвергали их такому же поведенческому тесту. На наличие антидепрессивного действия указывал средний показатель сокращения времени неподвижности по сравнению с контрольной группой.

Результаты представлены в табл. 16.

Таблица 16			
Пример	Доза		
	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг
29	12,3	29,4*	-
32	25,3*	31,6*	58,9*
диазепам	-	18,3	-

-: не оценивали,

\*: статистически значимое различие.

Как показано в табл. 16, соединения примеров 29 и 32 статистически значимо уменьшали время неподвижности крыс в моделях принудительного плавания, что позволяет предположить, что эти соединения обладают антидепрессивным действием. С другой стороны, диазепам не проявлял антидепрессивного действия в тесте принудительного плавания на крысах, хотя испытание 4 показало, что диазепам оказывает потенцирующее действие на рецепторы ГАМКА, как и соединения по настоящему изобретению. Диазепам является одним из бензодиазепинов, который применяют в качестве противосудорожного препарата. Данный результат, демонстрирующий то, что соединения по настоящему изобретению проявляли эффект, а бензодиазепины не проявляли эффекта в этой модели, позволяет предположить, что механизм потенцирующего действия соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА отличается от механизма действия бензодиазепинов, как было показано в испытании 4, и вследствие этого неизвестного механизма действия, которым обладают соединения по настоящему изобретению, они могут оказывать антидепрессивное действие, которое не оказывают бензодиазепины. Вследствие этого, было сделано предположение, что соединения по настоящему изобретению могут оказывать лечебное или профилактическое действие не только на эпилептический припадок, но и на депрессивный симптом, который очень часто является сопутствующим симптомом у пациентов, страдающих эпилепсией.

Как показано выше, соединения по настоящему изобретению проявляли сильное противосудорожное действие при испытании в модели, создаваемой путем подкожной инъекции пентетразола (в минимальной модели судороги, scPTZ). В модели синдрома Драве на мышах, который известен в качестве резистентной генерализованной эпилепсии и чей ответственный мутированный ген идентифицирован, было показано, что соединения по настоящему изобретению могли повышать пороговую температуру тела для индуцирования фебрильных судорог при дозе, при которой не нарушалась координация движения. Вследствие этого, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве противоэпилептического лекарственного средства, то есть лекарственного препарата для лечения или предотвращения генерализованного припадков, включающего тонические судороги, клонические судороги, малый эпилептический припадок, миоклонические судороги и атонические судороги; локальный эпилептический припадок; припадок неизвестной этиологии; и генерализованный припадок, включающий синдром Драве, синдром Веста и синдром Леннокса-Гасто, который относится к эпилепсии, резистентной к медикаментозной терапии. Соединения по настоящему изобретению также обладают потенцирующим

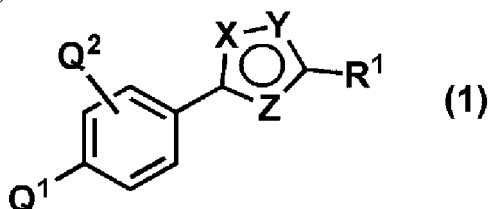
действием на рецепторы ГАМКА, и вследствие этого, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарственного препарата для лечения или предотвращения тревожных расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройства поведения во время быстрого сна, ассоциированного с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви, которые могут подвергаться лечению с помощью существующих агонистов рецептора ГАМКА. Потенцирующее действие соединений по настоящему изобретению на рецепторы ГАМКА проявляется по механизму, отличающемуся от механизма действия бензодиазепина, который является одним из существующих агонистов ГАМК-эргических нейронов, то есть соединения по настоящему изобретению проявляли антидепрессивное действие на крыс в тесте принудительного плавания, на которых бензодиазепин не оказывал этого действия, вследствие чего предполагается, что соединения по настоящему изобретению обладают некоторым воздействием на депрессивный симптом, сопровождающийся или не сопровождающийся эпилепсией, и могут применяться в качестве лекарственного препарата для лечения или предотвращения депрессивного синдрома и других подобных расстройств, и также обладают полезными терапевтическими эффектами, которыми не обладают существующие противоэпилептические лекарственные средства. Кроме того, предполагается, что соединения по настоящему изобретению улучшают патологические состояния нарушения развития, аутизма, биполярного расстройства и родственных расстройств, расстройства шизофренического спектра, болезни Альцгеймера и других нейрокогнитивных расстройств, амиотрофического бокового склероза и болезни Паркинсона, причиной, лежащей в основе возникновения которых, является дисфункция ГАМК-эргической системы.

#### Промышленная применимость

Соединения по настоящему изобретению обладают сильным противосудорожным действием, а также потенцирующим действием на рецепторы ГАМКА, вследствие чего, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарственного препарата для лечения или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункциями ГАМК-эргической системы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают эффектом усиления торможения (I) в балансе возбуждения (E) и торможения (I) (баланс E/I), вследствие чего, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарственного препарата для лечения или предотвращения заболевания, при котором E увеличивается и/или I уменьшается в балансе E/I.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1):

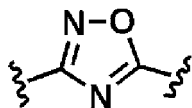


или его фармацевтически приемлемая соль, где

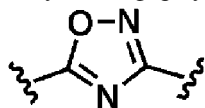
Q<sup>1</sup> представляет собой галоген,

Q<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген,

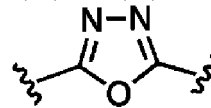
кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a), (5b) или (5c):



(5a)

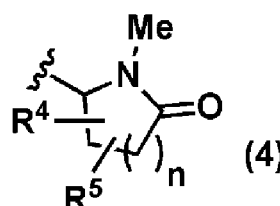
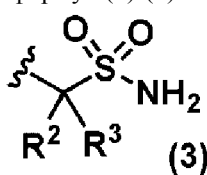
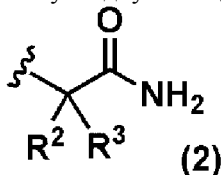


(5b)



(5c)

R<sup>1</sup> имеет любую одну из следующих формул (2)-(4):



R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются одинаковыми или различными и представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил; или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-6</sub> циклоалкила (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 заместителей, выбранных независимо из галогена) или C<sub>4-6</sub> насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода,

$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой водород, галоген или  $C_{1-6}$  алкил, и

$n$  представляет собой 1,

при условии, что следующие соединения исключены из соединения формулы (1):

- 2-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,
- 1-[3-(3,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид,
- 2-[3-(2-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$  и  $R^3$  являются одинаковыми или различными и представляют собой  $C_{1-3}$  алкил; или  $R^2$  и  $R^3$  могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-6}$  циклоалкила (который может быть замещен с помощью от 1 до 3 фторов) или  $C_{4-6}$  насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

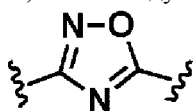
$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и представляют собой водород или  $C_{1-3}$  алкил.

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

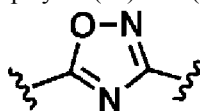
$Q^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, и

$Q^2$  представляет собой водород, фтор, хлор или бром.

5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо, содержащее X, Y и Z, имеет следующие формулы (5a) или (5b).

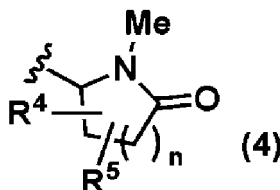


(5a)



(5b)

6. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  имеет следующую формулу (4).



(4)

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

- 2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,
- 1-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопропан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-фторциклобутан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклобутан-1-карбоксамид,
- 1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]циклопентан-1-карбоксамид,
- 4-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид,
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-этилбутанамид,
- 2-[5-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропанамид,
- 2-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид,
- 2-[5-(4-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропан-2-сульфонамид,

5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(2,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(3,4-дифторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,5-диметилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 (S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он, и  
 (R)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбирают из следующих соединений:

2-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,  
 2-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропанамид,  
 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилпропанамид,  
 2-[5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пропан-2-сульфонамид,  
 5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 5-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он,  
 (S)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он, и  
 (R)-5-[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1-метилпирролидин-2-он.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Лекарственное средство для лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, содержащее соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

11. Лекарственное средство по п.10, где заболевания, ассоциированные с гипофункцией ГАМК-эргической системы, представляют собой неврологическое заболевание или психическое заболевание.

12. Лекарственное средство по п.11, где неврологическое заболевание или психическое заболевание представляет собой эпилепсию, нейропатическую боль, неврологические нарушения развития, биполярное расстройство и родственные с ним расстройства, расстройство шизофренического спектра, болезнь Альцгеймера и другие нейрокогнитивные расстройства, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона, депрессивный синдром, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, связанные с травмой и стрессом расстройства, расстройства цикла сон-бодрствование и/или расстройство поведения во время быстрого сна, ассоциированное с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви.

13. Способ лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

14. Применение соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы.

15. Применение соединения по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении и/или предотвращении заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы.

16. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из лекарственных средств, относящихся к противоэпилептическому лекарственному средству, антидепрессанту или нейролептическому лекарственному средству.

17. Лекарственное средство для лечения заболеваний, ассоциированных с гипофункцией ГАМК-эргической системы, содержащее комбинацию по п.16.

