

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992831 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.30

(51) Int. Cl. C07D 239/22 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.31

(54) ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) PCT/JP2017/020322

(32) 2017.05.31

(33) JP

(86) PCT/JP2018/020997

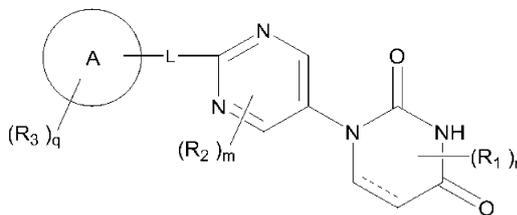
(87) WO 2018/221667 2018.12.06

(71) Заявитель:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Синохара Томоити, Ивата Син, Араи
Кента, Ито Нобуаки, Судзуки Масаки
(JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает новое пиримидиновое соединение, представленное формулой (I), и его соль



[в формуле символы определены в описании], которые являются пригодными для лечения, предупреждения и/или диагностики припадков и т.п. при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), а также их медицинское применение.

A1

201992831

201992831

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560060EA/017

ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

[Область техники]

[0001]

Настоящее изобретение относится к пиримидиновому соединению и его соли. Настоящее изобретение также относится к лекарственному препарату, содержащему пиримидиновое соединение или его соль в качестве активного ингредиента и являющемуся пригодным для лечения, предупреждения и/или диагностики припадка и т. п. при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок.

[Предпосылки создания изобретения]

[0002]

Уровень распространения эпилепсии составляет приблизительно 1% от всего населения. Оно считается распространенным неврологическим нарушением, которым страдает приблизительно 1 миллион пациентов в Японии, и уровень возникновения заболевания в течение жизни составляет от 3% до 4%, и, по оценкам, у десятков тысяч людей ежегодно развивается эпилепсия. Приблизительно 70% этих пациентов могут контролировать свои припадки с помощью существующих противоэпилептических лекарственных средств и вести свою ежедневную жизнь без проблем, но оставшиеся 30% пациентов с эпилепсией неспособны в достаточной мере контролировать свои припадки и беспокоятся о том, что припадок может произойти без предупреждения. Большинство существующих противоэпилептических лекарственных средств предназначены для нормализации дисбаланса возбуждения/торможения в нервной деятельности путем подавления гипервозбуждения и чрезмерной синхронизации нейронной активности, но дозы выше оптимальной дозы могут нарушать равновесие нейронной активности и вызывать нарушение координации движений и эпилептический припадок.

[0003]

В PTL 1 раскрыты соединения, содержащие пиримидин в своей структуре, в качестве соединений для применения в лечении и т. п. заболеваний или состояний, при которых требуются модуляторы канала Kv3.1 и/или Kv3.2, в том числе эпилепсии.

В PTL 2 и 3 раскрыты соединения, содержащие пиримидиновый остов, в качестве ингибиторов кинуренин–3–монооксигеназы для лечения нейродегенеративных состояний, в том числе эпилепсии.

В PTL 4 раскрыты урацильные соединения в качестве соединений, проявляющих противоэпилептическое действие.

Однако в какой–либо патентной литературе ни раскрыто, ни описано соединение, характеризующееся структурой, предусматривающей углерод в 5 положении пиримидина, связанный с азотом в 1 положении урацилового остова.

Список литературы

Патентная литература

[0004]

[PTL 1] WO 2011/069951

[PTL 2] WO 2013/016488

[PTL 3] WO 2011/091153

[PTL 4] WO 2004/009559

[Раскрытие изобретения]

[0005]

Целью настоящего изобретения является обеспечение нового пиримидинового соединения или его соли, пригодного для лечения, предупреждения и/или диагностики припадка и т. п. при заболевании, предусматривающим эпилептический припадок или судорожный припадок, вместе с его медицинским применением.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение лекарственного препарата, имеющего широкий спектр применения по сравнению с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами, посредством которого баланс нейронного возбуждения/торможения может поддерживаться даже при дозах, которые полностью подавляют эпилептический припадок.

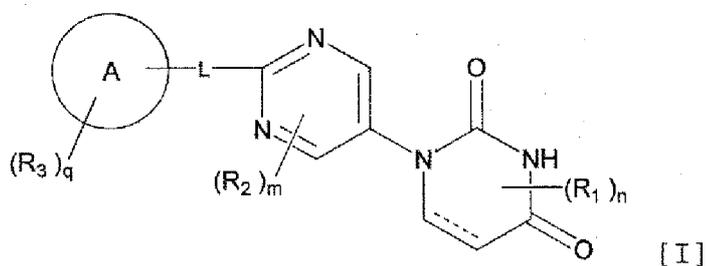
[0006]

В результате исчерпывающего исследования, направленного на решение вышеуказанных проблем, авторы настоящего изобретения достигли успеха в синтезировании нового пиримидинового соединения, имеющего широкий спектр применения по сравнению с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами. Настоящее изобретение было усовершенствовано на основе данных полученных результатов.

[0007]

Таким образом, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

[1] Соединение, представленное формулой [I]:



где кольцо A представляет собой фенил, нафтил или пиридил;

R₁ представляет собой низший алкил;

R₂ представляет собой -O-низший алкил;

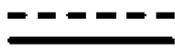
R₃ представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил, необязательно замещенный галогеном, -O-низший алкил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном, -S-низший алкил, необязательно замещенный галогеном, фенилом,

пентафтортио, $-\text{CN}$, $-\text{O}-$ бензилом или $-\text{Si}-$ низший моно-,ди- или триалкил, где ди- или триалкил может быть представлен одинаковыми или различными алкилами;

L представляет собой связь, низший алкилен, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$;

каждый из m и n равняется 0 или 1;

q равняется 0, 1 или 2, и если q равняется 2, каждый R_3 независимо представляет собой одинаковый или отличный заместитель; и

 представляет собой одинарную или двойную связь,

или его соль.

[2] Соединение или его соль соответствии с [1], где

кольцо A представляет собой фенил,

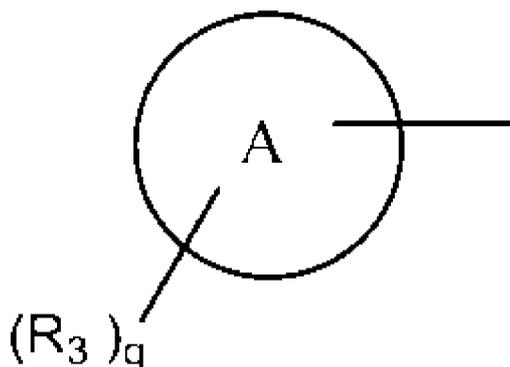
L представляет собой $-\text{O}-$, и

n равняется 0.

[3] Соединение или его соль соответствии с [1] или [2], где m равняется 0.

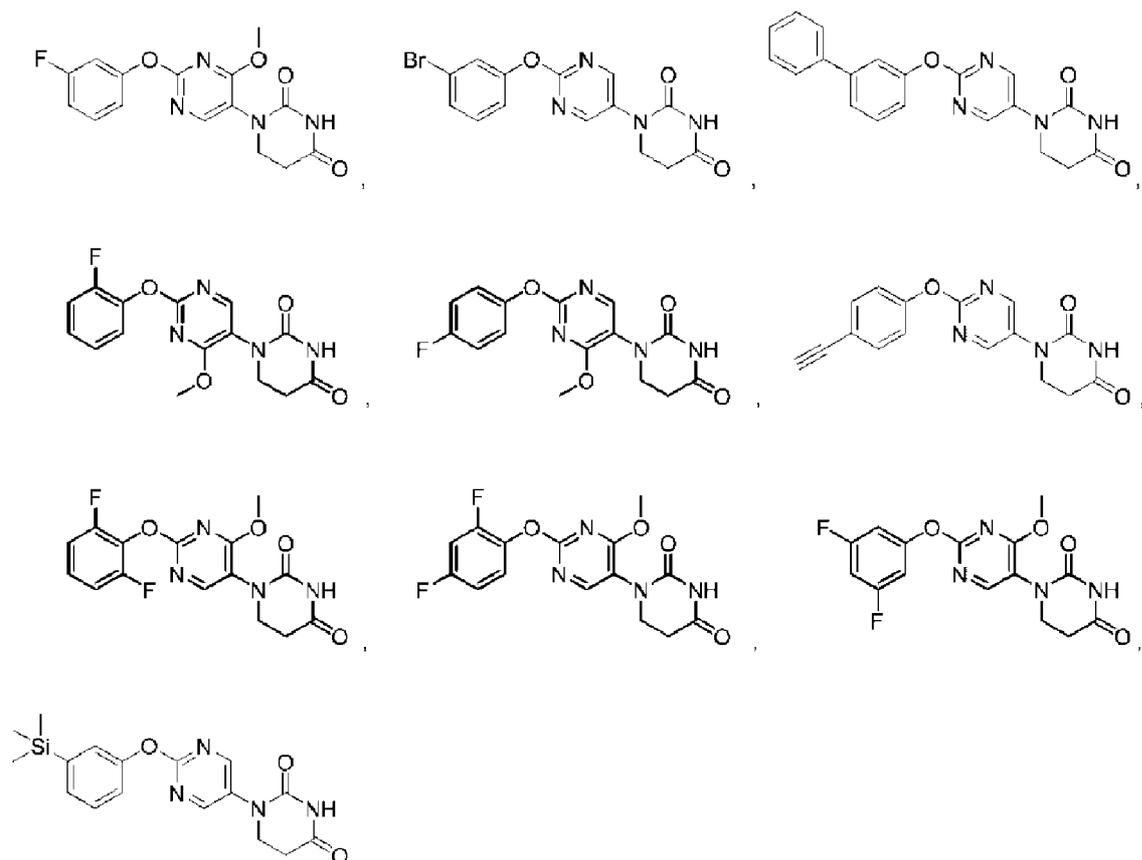
[4] Соединение или его соль в соответствии с любым из [1]–[3], где R_3 представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил или $-\text{S}-$ низший алкил, необязательно замещенные галогеном.

[5] Соединение или его соль соответствии с любым из [1]–[4], где



представляет собой фенил, моногалогенфенил, дигалогенфенил, низший моноалкинилфенил или низший моноалкилфенил или фенил, замещенный одним галогеном и одной низшей алкильной группой.

[6] Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



или его соль.

[7] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль в соответствии с любым из [1]–[6] в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[8] Средство для терапии, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащее соединение или его соль в соответствии с любым из [1]–[6].

[9] Средство для терапии, предупреждения и/или диагностики в соответствии с [8], где эпилептический припадок выбран из фокального эпилептического припадка (также называемого парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадка с автоматизмом, атонического припадка, клонического припадка, эпилептических спазмов, гиперкинетического припадка, миоклонического припадка и тонического припадка) и без двигательного компонента (в том числе припадка с вегетативно–висцеральными проявлениями, припадка с потерей сознания, припадка с нарушением мышления, припадка с эмоциональными симптомами и припадка с сенсорными симптомами) и билатерального тонико–клонического припадка с фокальным началом (парциального припадка с вторичной генерализацией); генерализованного припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка, клонического припадка, тонического припадка, миоклонического припадка, миоклонически–тонико–клонического

припадка, миоклонически–атонического припадка, атонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе типичного абсанса, атипичного абсанса, миоклонического абсанса и миоклонических судорог век) и неклассифицируемого припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе припадка с потерей сознания).

[10] Средство для терапии, предупреждения и/или диагностики в соответствии с [8], где заболевание, предусматривающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса–Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау–Клефнера, синдрома Расмуссена, синдрома Экарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденного порока развития, врожденного метаболического нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденного генетического нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.) и т. д.

[11] Фармацевтическая композиция для терапии, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащая соединение или его соль в соответствии с любым из [1]–[6] в качестве активного ингредиента.

[12] Композиция в соответствии с [11], где эпилептический припадок выбран из фокального эпилептического припадка (также называемого парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадка с автоматизмом, атонического припадка, клонического припадка, эпилептических спазмов, гиперкинетического припадка, миоклонического припадка и тонического припадка) и без двигательного компонента (в том числе припадка с вегетативно–висцеральными проявлениями, припадка с потерей сознания, припадка с нарушением мышления, припадка с эмоциональными симптомами и припадка с сенсорными симптомами) и билатерального тонико–клонического припадка с фокальным началом (парциального припадка с вторичной генерализацией); генерализованного припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка, клонического припадка, тонического припадка, миоклонического припадка, миоклонически–тонико–клонического припадка, миоклонически–атонического припадка, атонического припадка и эпилептических

спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе типичного абсанса, атипичного абсанса, миоклонического абсанса и миоклонических судорог век) и неклассифицируемого припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонический припадок и эпилептические спазмы) и припадка с двигательным компонентом (в том числе припадка с потерей сознания).

[13] Композиция в соответствии с [11], где заболевание, предусматривающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса–Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау–Клефнера, синдрома Расмуссена, синдрома Экарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденного порока развития, врожденного метаболического нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденного генетического нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.) и т. д.

[14] Способ лечения, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), предусматривающий введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его соли соответствии с любым из [1]–[6].

[15] Способ в соответствии с [14], где эпилептический припадок выбран из фокального эпилептического припадка (также называемого парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадка с автоматизмом, атонического припадка, клонического припадка, эпилептических спазмов, гиперкинетического припадка, миоклонического припадка и тонического припадка) и без двигательного компонента (в том числе припадка с вегетативно–висцеральными проявлениями, припадка с потерей сознания, припадка с нарушением мышления, припадка с эмоциональными симптомами и припадка с сенсорными симптомами) и билатерального тонико–клонического припадка с фокальным началом (парциального припадка с вторичной генерализацией припадка); генерализованного припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка, клонического припадка, тонического припадка, миоклонического припадка, миоклонически–тонико–клонического припадка, миоклонически–атонического припадка, атонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе типичного абсанса,

атипичного абсанса, миоклонического абсанса и миоклонических судорог век) и неклассифицируемого припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка с двигательным компонентом (в том числе припадка с потерей сознания).

[16] Способ в соответствии с [14], где заболевание, предусматривающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса–Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау–Клефнера, синдрома Расмуссена, синдрома Экарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденного порока развития, врожденного метаболического нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденного генетического нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.) и т. д.

[17] Соединение или его соль в соответствии с любым из [1]–[6] для применения в лечении, предупреждении и/или диагностике припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

[18] Соединение или его соль в соответствии с [17], где эпилептический припадок выбран из фокального эпилептического припадка (также называемого парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадка с автоматизмом, атонического припадка, клонического припадка, эпилептических спазмов, гиперкинетического припадка, миоклонического припадка и тонического припадка) и без двигательного компонента (в том числе припадка с вегетативно–висцеральными проявлениями, припадка с потерей сознания, припадка с нарушением мышления, припадка с эмоциональными симптомами и припадка с сенсорными симптомами) и билатерального тонико–клонического припадка с фокальным началом (парциального припадка с вторичной генерализацией); генерализованного припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка, клонического припадка, тонического припадка, миоклонического припадка, миоклонически–тонико–клонического припадка, миоклонически–атонического припадка, атонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе типичного абсанса, атипичного абсанса, миоклонического абсанса и миоклонических судорог век) и

неклассифицируемого припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка с двигательным компонентом (в том числе припадка с потерей сознания).

[19] Соединение или его соль в соответствии с [17], где заболевание, предусматривающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса–Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау–Клефнера, синдрома Расмуссена, синдрома Экарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденного порока развития, врожденного метаболического нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденного генетического нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.) и т. д.

[20] Применение соединения или его соли в соответствии с любым из [1]–[6] в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

[21] Применение в соответствии с [20], где эпилептический припадок выбран из фокального эпилептического припадка (также называемого парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадка с автоматизмом, атонического припадка, клонического припадка, эпилептических спазмов, гиперкинетического припадка, миоклонического припадка и тонического припадка) и без двигательного компонента (в том числе припадка с вегетативно–висцеральными проявлениями, припадка с потерей сознания, припадка с нарушением мышления, припадка с эмоциональными симптомами и припадка с сенсорными симптомами) и билатерального тонико–клонического припадка с фокальным началом (парциального припадка с вторичной генерализацией); генерализованного припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонического припадка, клонического припадка, тонического припадка, миоклонического припадка, миоклонически–тонико–клонического припадка, миоклонически–атонического припадка, атонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка без двигательного компонента (в том числе типичного абсанса, атипичного абсанса, миоклонического абсанса и миоклонических судорог век) и неклассифицируемого припадка, в том числе припадка с двигательным компонентом (в том

числе тонико–клонического припадка и эпилептических спазмов) и припадка с двигательным компонентом (в том числе припадка с потерей сознания).

[22] Применение в соответствии с [20], где заболевание, предусматривающее эпилептический припадок или судорожный припадок, выбрано из синдрома Драве, синдрома Леннокса–Гасто, синдрома Веста (детская эпилепсия), синдрома Отахара, синдрома Дузе, синдрома Ландау–Клефнера, синдрома Расмуссена, синдрома Экарди, синдрома Панайотопулоса, синдрома Кожевникова, синдрома Тассинари, синдрома Гешвинда, синдрома гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальной височной эпилепсии, эпилепсии со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденного порока развития, врожденного метаболического нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденного генетического нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.) и т. д.

[0008]

Соединение и его соль по настоящему изобретению являются высокоэффективными для лечения, предупреждения и/или диагностики заболевания и т. п., предусматривающего эпилептический припадок, судорожный припадок и т. п. Более того, соединение и его соль по настоящему изобретению имеют превосходные свойства для применения в качестве активного ингредиента в фармацевтических препаратах и, например, имеют превосходные свойства, такие как незначительные побочные эффекты, переносимость, стабильность (устойчивость при хранении, метаболическая стабильность и т. д.) и т. п. Кроме того, соединение и его соль по настоящему изобретению имеют широкий спектр применения в сравнении с существующими противоэпилептическими лекарственными средствами.

[Описание вариантов осуществления]

[0009]

Фразы и термины, применяемые в данном описании, подробно поясняются ниже.

"Низший алкил" может представлять собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, и конкретные примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор–бутил, трет–бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, 3–метилпентил и т. п.

Также включен низший алкил, содержащий 1–3 атома водорода, замененные на атомы дейтерия.

[0010]

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод, при этом фтор, хлор или йод являются предпочтительными. Фтор или хлор являются более предпочтительными.

[0011]

"Низший алкинил" может представлять собой линейный или разветвленный C_{2-}

алкинил, и конкретные примеры включают этинил, (1- или 2-)пропинил, 1-метил-(1- или 2-)пропинил, 1-этил-(1- или 2-)пропинил, (1-, 2- или 3-)бутинил, (1-, 2-, 3- или 4-)пентинил, (1-, 2-, 3-, 4- или 5-)гексинил и т. п.

[0012]

Примеры "низшего алкила, необязательно замещенного галогеном", включают линейный или разветвленный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-4 атомами галогена, и конкретные примеры включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил, n-гексил, изогексил, 3-метилпентил, фторметил, хлорметил, бромметил, йодметил, дифторметил, дихлорметил, дибромметил, трифторметил, трихлорметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дибромгексил и т. п.

[0013]

Примеры "низшего алкилена" включают линейный или разветвленный C_{1-6} алкилен, и конкретные примеры включают метилен, этилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, этилметилен, диметилметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен и т. п.

[0014]

Каждая из групп, определенных в данном описании, может быть связана соответствующим образом с другой группой посредством линкера, такого как -O-, -CO-, -COO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -Si-, -O-CO- и т. п.

[0015]

Различные заместители в соединении, представленном общей формулой [I], по настоящему изобретению (называемом в данном документе "соединение [I] по настоящему изобретению"), объяснены ниже.

[0016]

Кольцо A в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой фенил, нафтил или пиридил и предпочтительно представляет собой фенил.

[0017]

R_1 в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой низший алкил и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или более предпочтительно метил или этил.

[0018]

R_2 в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой -O-низший алкил и предпочтительно представляет собой -O- C_{1-6} алкил или более предпочтительно метокси.

[0019]

R_3 в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой галоген,

низший алкинил, низший алкил, необязательно замещенный галогеном, $-O-$ низший алкил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном, $-S-$ низший алкил, необязательно замещенный галогеном, фенил, пентафтортио, $-CN$, $-O-$ бензил или $-Si-$ низший моно-, ди- или триалкил, где ди- или триалкил может быть представлен одинаковыми или различными алкилами и предпочтительно представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил или трифторметилтио, или более предпочтительно фтор, хлор, этинил, метил или трифторметилтио, или еще более предпочтительно фтор, этинил или метил.

[0020]

L в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой связь, низший алкилен, $-O-$ или $-S-$ и предпочтительно представляет собой связь или $-O-$ или более предпочтительно $-O-$.

[0021]

N в соединении [I] по настоящему изобретению равняется 0 или 1 и предпочтительно равняется 0.

M в соединении [I] по настоящему изобретению равняется 0 или 1 и предпочтительно равняется 0.

Q в соединении [I] по настоящему изобретению равняется 0, 1 или 2, и если q равняется 2, каждый R_3 независимо представляет собой одинаковый или отличный заместитель. Предпочтительно q равняется 1 или 2 и более предпочтительно q равняется 1.

[0022]

 в соединении [I] по настоящему изобретению представляет собой одинарную или двойную связь и предпочтительно представляет собой одинарную связь.

[0023]

В соединении [I] по настоящему изобретению характеристики и предпочтительные варианты осуществления для указанных выше заместителей включают все комбинации этих форм, при условии, что они представляют собой согласующиеся комбинации.

[0024]

Предпочтительные варианты осуществления соединения [I] по настоящему изобретению представлены ниже.

(1) Соединения, в которых кольцо A в формуле [I] представляет собой фенил, и L представляет собой $-O-$.

(2) Соединения, в которых R_2 в формуле [I] представляет собой $-O-$ низший алкил.

(3) Соединения, в которых R_3 в формуле [I] представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил или $-S-$ низший алкил, необязательно замещенные галогеном.

[0025]

Более предпочтительные варианты осуществления соединения [I] представлены ниже.

(1) Соединения, в которых кольцо A в формуле [I] представляет собой фенил, L представляет собой $-O-$, и n равняется 0.

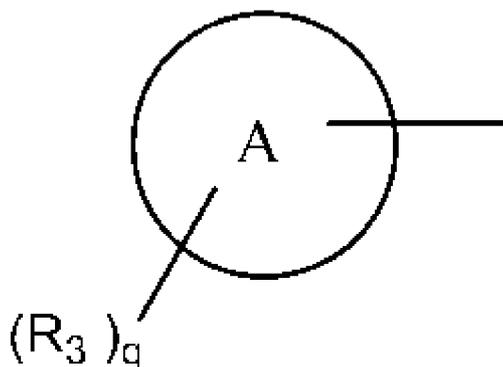
(2) Соединения, в которых R_2 в формуле [I] представляет собой метокси.

(3) Соединения, в которых R_3 в формуле [I] представляет собой галоген или низший алкил.

[0026]

Еще более предпочтительные варианты осуществления соединения [I] представлены ниже.

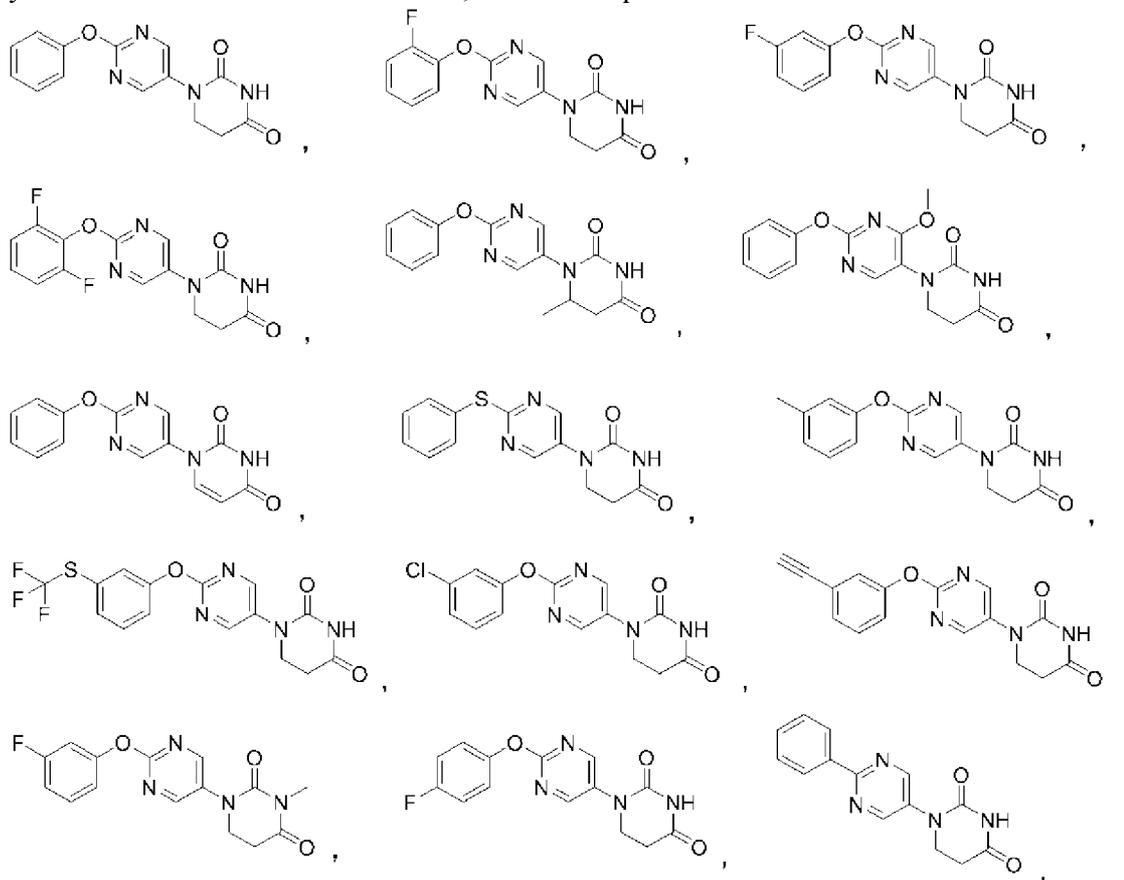
(1) Соединения, в которых L в формуле [I] представляет собой $-O-$, каждый из m и n равняется 0, и



представляет собой фенил, фторфенил, дифторфенил, хлорфенил, бромфенил, этинилфенил, метилфенил, трифторметилтио или метил- и фторзамещенный фенил.

[0027]

Кроме того, в настоящем изобретении соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений или их солей, является предпочтительным.



этиленгликоля), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан или тетрагидрофуран), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол или ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол или изопропанол) и полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты или ацетонитрил). Можно использовать один из данных растворителей отдельно или смесь двух или более видов.

[0034]

"Кислота", применяемая в данной реакции, может представлять собой, например, неорганическую кислоту, органическую кислоту и т. п. Примеры "неорганической кислоты" включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, бромистоводородную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры "органической кислоты" включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, метансульфоновую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту и 10-камфорсульфоновую кислоту.

[0035]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и т. д.) могут быть выбраны соответствующим образом на основе известных условий для реакций 1,4-присоединения и реакций амидирования.

[0036]

Формула реакции 2



(В формуле X представляет собой уходящую группу, L₁ представляет собой -O-, -S- или низший алкилен, и другие символы определены выше.)

[0037]

Соединение [Ib], включенное в соединение [I] по настоящему изобретению, можно получить с помощью реакции, представленной посредством формулы реакции 2. Конкретно, уходящую группу X соединения [V] подвергают диссоциации и заменяют на соединение [IV] с получением соединения [Ib].

[0038]

Примеры "уходящей группы", применяемой в реакции выше, включают галоген, C₁₋₁₈алкансульфонил, низший алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, аралкилсульфонилокси, пергалогенметансульфонилокси, сульфонио, толуолсульфокси и т. п. Примеры предпочтительной уходящей группы в реакции включают галоген.

[0039]

Примеры "галогена", указанного выше, включают фтор, хлор, бром и йод.

[0040]

Примеры " C_{1-18} алкансульфонил" включают линейный или разветвленный C_{1-18} алкансульфонил, и конкретные примеры включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил и т. п.

[0041]

Примеры "низшего алкансульфонилокси" включают линейный или разветвленный C_{1-6} алкансульфонилокси, и конкретные примеры включают метансульфонилокси, этансульфонилокси, 1-пропансульфонилокси, 2-пропансульфонилокси, 1-бутансульфонилокси, 3-бутансульфонилокси, 1-пентансульфонилокси, 1-гексансульфонилокси и т. п.

[0042]

Примеры "аренсульфонилокси" включают нафталинсульфонилокси и бензолсульфонилокси, которые могут содержать 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из галогена, нитро, линейного или разветвленного C_{1-6} алкокси и линейный или разветвленных C_{1-6} алкильных групп, в фенильном кольце. Конкретные примеры таких "бензолсульфонилокси, которые могут содержать заместители", включают бензолсульфонилокси, 4-метилбензолсульфонилокси, 2-метилбензолсульфонилокси, 4-нитробензолсульфонилокси, 4-метоксибензолсульфонилокси, 2-нитробензолсульфонилокси, 3-хлорбензолсульфонилокси и т. п. Конкретные примеры "нафталинсульфонилокси" включают α -нафталинсульфонилокси, β -нафталинсульфонилокси и т. п.

[0043]

Примеры "аралкансульфонилокси" включают нафтил-замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкансульфонилокси и фенил-замещенный линейный или разветвленный C_{1-6} алкансульфонилокси, который может содержать 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из галогена, нитро, линейного или разветвленного C_{1-6} алкокси и линейного или разветвленного C_{1-6} алкила, в фенильном кольце. Конкретные примеры таких "фенил-замещенных алкансульфонилокси" включают фенилметансульфонилокси, 2-фенилэтансульфонилокси, 4-фенилбутансульфонилокси, 4-толилметансульфонилокси, 2-толилметансульфонилокси, (4-нитрофенил)метансульфонилокси, (4-метоксифенил)метансульфонилокси, (3-хлорфенил)метансульфонилокси и т. п. Примеры "нафтил-замещенных алкансульфонилокси" включают α -нафтилметансульфонилокси, β -нафтилметансульфонилокси и т. п.

[0044]

Конкретный пример группы "пергалогеналкансульфонилокси" представляет собой трифторметансульфонилокси.

[0045]

Конкретный примеры "сульфонио" включают диметилсульфонио, диэтилсульфонио, дипропилсульфонио, ди-(2-цианоэтил)сульфонио, ди-(2-нитроэтил)сульфонио, ди-(аминоэтил)сульфонио, ди-(2-метиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-диметиламиноэтил)сульфонио, ди-(2-гидроксиэтил)сульфонио, ди-(3-гидроксипропил)сульфонио, ди-(2-метоксиэтил)сульфонио, ди-(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди-(2-карбоксиэтил)сульфонио, ди-(2-метоксикарбонилэтил)сульфонио, дифенилсульфонио и т. п.

[0046]

"Растворитель", применяемый в данной реакции, может представлять собой любой растворитель, который является неактивным в реакции, и его примеры включают воду, простые эфиры (такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля), галогенуглеводороды (такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорметан), ароматические углеводороды (такие как бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (такие как метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (такие как N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидин (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Можно использовать один из данных растворителей отдельно или смесь двух или более видов.

[0047]

"Основание", применяемое в данной реакции, может представлять собой, например, неорганическое основание, органическое основание и т. п. Примеры "неорганического основания" включают гидроксиды щелочных металлов (такие как гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (такие как гидроксид магния и гидроксид кальция), карбонаты щелочных металлов (такие как карбонат натрия и карбонат калия), карбонаты щелочноземельных металлов (такие как карбонат магния и карбонат кальция), соли бикарбонатов щелочных металлов (такие как бикарбонат натрия и калий бикарбонат) и т. п. Примеры "органического основания" включают триалкиламины (такие как триметиламин и триэтиламин), пиколины и 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т. п.

[0048]

Другие условия реакции (температура реакции, время реакции и т. д.) могут быть определены соответствующим образом на основе известных для нуклеофильных реакций.

[0049]

В каждой из реакций в описанных выше формулах реакции продукт реакции может применяться в следующей реакции либо в виде реакционного раствора, либо в виде неочищенного продукта, но его также можно выделить из реакционной смеси с помощью обычных способов и легко очистить посредством обычных методик разделения. Примеры обычных методик разделения включают перекристаллизацию, перегонку и хроматографию.

[0050]

Соединения, являющиеся исходными материалами, промежуточные соединения и целевые соединения на каждой из указанных выше стадий и соединение [I] по настоящему изобретению все включают геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Соответствующие изомеры можно разделять посредством обычных способов оптического разделения. Они также могут быть получены из соединений, являющихся исходными материалами, с подходящей оптической активностью.

[0051]

Соединение [I] по настоящему изобретению можно получать с помощью способов синтеза, показанных выше в формуле реакции, или с помощью аналогичных способов.

[0052]

Если не указаны конкретные способы получения, соединения, являющиеся исходными материалами, применяемые в получении соединения [I] по настоящему изобретению, могут представлять собой коммерчески доступные соединения или их можно получать с помощью известных способов или аналогичных способов.

[0053]

Соединения, являющиеся исходными материалами, и целевые соединения на каждой стадии, указанной выше, можно применять в форме соответствующих солей. Примеры таких солей включают соли, аналогичные тем, которые представлены ниже в качестве примеров солей соединения [I] по настоящему изобретению.

[0054]

Если соединения, полученные на каждой стадии, или коммерческие продукты представляют собой соединениями в свободной форме, они могут быть преобразованы в целевые соли с помощью известных способов. Если соединения, полученные на каждой стадии, или коммерческие продукты являются солями, они могут быть преобразованы в свободную форму или в другие целевые соли с помощью известных способов.

[0055]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает варианты осуществления, которые представляют собой фармацевтически приемлемые соли, а в некоторых случаях соединения могут также образовывать соль присоединения кислоты или соль присоединения основания, в зависимости от видов заместителей. Примеры "кислоты" в данном документе включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; и органические кислоты, такие как метансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, молочная кислота и т. п. Примеры "основания" включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия и бикарбонат калия; органические основания, такие как метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин,

трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N, N'-добензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин и холин; и аммонийные соли и т. п. Соединение также может образовывать соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т. п.

[0056]

Настоящее изобретение также охватывает различные гидраты, сольваты и кристаллические полиморфы соединения [I] и его солей.

[0057]

Соединение [I] по настоящему изобретению также включает соединения, в которых один или несколько атомов замещены одним или несколькими атомами изотопа. Примеры атомов изотопа включают дейтерий (^2H), тритий (^3H), ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O и т. п.

[0058]

Соединение [I] по настоящему изобретению включает фармацевтически приемлемые пролекарства. Примеры заместителей, которые могут быть модифицированы для получения пролекарств, включают реакционноспособные функциональные группы, такие как $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, амино и т. п. Модифицирующие группы для данных функциональных групп выбраны соответствующим образом из "заместителей" в данном описании.

[0059]

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению могут находиться в форме фармацевтически приемлемых сокристаллов или солей сокристаллов. Сокристалл или соль сокристалла в данном документе означает кристаллическое вещество, состоящее при комнатной температуре из двух или более независимых твердых веществ, каждое из которых обладает различными физическими свойствами (такими как структура, точка плавления, теплота плавления и т. п.). Сокристаллы и соли сокристаллов можно получать соответствующим образом с помощью широко известных способов сокристаллизации.

[0060]

Соединение [I] и его соль по настоящему изобретению обладают превосходными эффектами при лечении, предупреждении и/или диагностике припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок. Термин эпилептический припадок применим к любому из типов припадка, классифицированных ниже: фокальный эпилептический припадок (также называемый парциальным припадком) с двигательным компонентом (в том числе припадок с автоматизмом, атонический припадок, клонический припадок, эпилептические спазмы, гиперкинетический припадок, миоклонический припадок и тонический припадок) и без двигательного компонента (в том числе припадок с вегетативно-висцеральными проявлениями, припадок с потерей сознания, припадок с нарушением мышления, припадок с эмоциональными симптомами и припадок с сенсорными симптомами) и билатеральный тонико-клонический припадок с фокальным началом (парциальный припадок с вторичной генерализацией); генерализованный припадок, в том числе припадок с двигательным компонентом (в том

числе тонико–клонический припадок, клонический припадок, тонический припадок, миоклонический припадок, миоклонически–тонико–клонический припадок, миоклонически–атонический припадок, атонический припадок и эпилептические спазмы) и припадок без двигательного компонента (в том числе типичный абсанс, атипичный абсанс, миоклонический абсанс и миоклонические судороги век) и неклассифицируемый припадок, в том числе припадок с двигательным компонентом (в том числе тонико–клонический припадок и эпилептические спазмы) и припадок с двигательным компонентом (в том числе припадок с потерей сознания).

Примеры заболеваний, предусматривающих эпилептический припадок или судорожный припадок, включают синдром Драве, синдром Леннокса–Гасто, синдром Веста (детская эпилепсия), синдром Отахара, синдром Дузе, синдром Ландау–Клефнера, синдром Расмуссена, синдром Экарди, синдром Панайотопулоса, синдром Кожевникова, синдром Тассинари, синдром Гешвинда, синдром гемиконвульсивных припадков, гемиплегии и эпилепсии, мезиальную височную эпилепсию, эпилепсию со структурной/метаболической причиной (эпилепсия после инсульта, травматическая эпилепсия, инфекционная эпилепсия, эпилепсия, связанная с цереброваскулярным нарушением, эпилепсия, связанная с опухолью головного мозга, эпилепсия, связанная с нейродегенеративным заболеванием, эпилепсия, связанная с аутоиммунным нарушением и т. д.) и врожденный порок развития, врожденные метаболические нарушения (например, фенилкетонурия, митохондриальное заболевание, лизосомная болезнь, синдром Стерджа–Вебера и т. д.) и врожденные генетические нарушения (синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром 5p, синдром 4p, синдром Дауна и т. д.).

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению также являются эффективными в лечении, предупреждении и/или диагностике припадков с множественной лекарственной устойчивостью, припадков, не поддающегося лечению, острого симптоматического припадков, фебрильного припадков и эпилептического состояния. В настоящем изобретении припадок с множественной лекарственной устойчивостью и припадок, не поддающийся лечению, определены как припадок, который нельзя контролировать, поскольку одно или два или более противоэпилептических лекарственных средства являются неэффективными или недостаточно эффективными и т. п., независимо от типа эпилептического припадков описанного выше.

Более того, соединение [I] и его соль по настоящему изобретению имеют превосходные свойства для применения в качестве активных ингредиентов в фармацевтических препаратах и, например, имеют такие превосходные свойства, как незначительные побочные эффекты, переносимость, стабильность (устойчивость при хранении, метаболическая стабильность и т. д.) и т. п. Данные группы соединений по настоящему изобретению также оказывают эффекты в качестве средств для предупреждения и/или терапии в отношении эпилептического припадков, не поддающегося лечению, при котором традиционная терапия лекарственным средством не является успешной.

[0061]

Далее поясняется медицинский препарат (называемый в данном документе также "фармацевтическая композиция"), содержащий соединение [I] или его соль по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[0062]

Медицинский препарат получают путем составления соединения [I] или его соли по настоящему изобретению в форме обычного медицинского препарата и его получают с применением соединения [I] или его соли по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Примеры носителя включают широко используемые разбавители или вспомогательные вещества, такие как наполнители, объемообразующие средства, связующие вещества, увлажняющие средства, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, смазывающие средства и т. п.

[0063]

Данный медицинский препарат может быть выбран из различных форм в соответствии с терапевтической целью, и его примеры включают таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории, инъекции (жидкости, суспензии и т. д.) и т. п.

[0064]

Широкий диапазон известных носителей может применяться при формировании препарата в виде таблетки, и их примеры включают вспомогательные вещества, такие как лактоза; связующие вещества, такие как поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как крахмал; средства, способствующие абсорбции, такие как лаурилсульфат натрия; увлажняющие средства, такие как глицерин и крахмал; адсорбенты, такие как коллоидная кремниевая кислота; и смазывающие средства, такие как стеарат магния, полиэтиленгликоль и т. п.

[0065]

Более того, при необходимости таблетка может быть переделана в таблетку с обычным покрытием, таким как, например, таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые желатиновой оболочкой, таблетки, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двухслойные таблетки и многослойные таблетки.

[0066]

Широкий диапазон известных носителей может применяться при формировании препарата в виде пилюли, и их примеры включают вспомогательные вещества, такие как глюкоза; связующие вещества, такие как порошок аравийской камеди; и разрыхлители, такие как ламинаран, и т. п.

[0067]

Широкий диапазон известных разбавителей может применяться при формировании препарата в виде жидкости, эмульсии или суспензии, и их примеры включают воду и т. п. Также, при необходимости, могут быть включены обычные солубилизирующие средства и

буферы, а также красящие вещества, консерванты, ароматические вещества, отдушки, подсластители и другие лекарственные средства и т. п..

[0068]

Широкий диапазон известных носителей может применяться при формировании препарата в виде суппозитория, и их примеры включают масло какао и т. п.

[0069]

Если препарат представляет собой раствор для инъекции, жидкость, эмульсию или суспензию, он предпочтительно стерилизован и также предпочтительно является изотоническим в отношении кровью. Некоторое количество хлорида натрия, которое является достаточным для получения изотонического раствора для инъекции, может быть включено в раствор для инъекции, а также может быть включено другое лекарственное средство, успокаивающее средство и т. п.

[0070]

Количество соединения [I] или его соли, которые содержатся в медицинском препарате, особенным образом не ограничено и может быть выбрано соответствующим образом из широкого диапазона, но обычно соединение [I] или его соль по настоящему изобретению предпочтительно содержатся в количестве от 1% до 70% медицинского препарата.

[0071]

Способ введения медицинского препарата по настоящему изобретению особенным образом не ограничен, и препарат можно вводить с помощью способа, подходящего для лекарственной формы, возраста и пола пациента, состояния заболевания и других условий. Например, его можно вводить перорально, если он находится в форме таблетки, пилюли, жидкости, суспензии, эмульсии, гранул или капсул. Если препарат представляет собой раствор для инъекции, его можно вводить внутривенно либо отдельно, либо в виде смеси с обычной замещающей жидкостью, такой как глюкоза или аминокислоты, или также его можно вводить отдельно внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутрибрюшинно при необходимости. В случае суппозитория, его можно вводить в прямую кишку.

[0072]

Доза медицинского препарата может быть выбрана в соответствии со способом введения, возрастом и полом пациента, тяжести заболевания и другими условиями, но обычно от 0,01 до 100 мг или предпочтительно 0,1–50 мг на 1 кг веса тела в сутки может быть введено один или несколько раз.

[0073]

Данная доза зависит от различных условий и в некоторых случаях доза, ниже вышеуказанного диапазона, может быть достаточной, тогда как в других случаях может быть необходима доза, выше вышеуказанного диапазона.

[0074]

Соединение [I] или его соль по настоящему изобретению можно применять в комбинации с различными средствами для лечения или предупреждения заболевания, для

которого соединение [I] считается эффективным. Такое комбинированное применение может предусматривать одновременное введение или же отдельное введение, либо непрерывно либо с подходящим промежутком между ними. Препараты, которые вводятся одновременно, могут быть составлены по отдельности или в комбинации.

[0075]

Один вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом.

[0076]

Другой вариант осуществления предусматривает средство для терапии, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащее соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом.

[0077]

Еще один вариант осуществления предусматривает фармацевтическую композицию для терапии, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащую соединение [I] или его соль по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом.

[0078]

Еще один вариант осуществления предусматривает способ лечения, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения [I] или его соли по настоящему изобретению.

[0079]

Еще один вариант осуществления предусматривает соединение [I] или его соль по настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении и/или диагностике припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

[0080]

Еще один вариант осуществления предусматривает применение соединения [I] или его соли по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения, предупреждения и/или диагностики припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

[Примеры]

[0081]

Настоящее изобретение в дополнительных деталях объясняется ниже с помощью следующих тестовых примеров, эталонных примеров и примеров, но они не ограничивают настоящее изобретение и они могут быть изменены в той степени, в которой они не отклоняются от объема настоящего изобретения.

В данном описании применяются следующие сокращения.

ЭТ. ПР.: номер эталонного примера

ПР.: номер примера

СТР: структурная формула (в формуле обозначение "хиральный" указывает на абсолютную конфигурацию структуры)

RPror: способ получения (номера указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующих исходных материалов таким же образом, что и соединение из эталонного примера с этим номером в качестве номера эталонного примера)

Pror: способ получения (номера указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующих исходных материалов таким же образом, что и соединение из примера с этим номером в качестве номера примера)

Данные: данные в отношении физических свойств (ЯМР1: δ (ppm) в ^1H -ЯМР в диметилсульфоксиде- d_6 ; ЯМР2: δ (ppm) в ^1H -ЯМР в CDCl_3)

Ph: фенил

9-BBN: 9-борабицикло[3.3.1]нонан

CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол

DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен

DIBOC: ди-трет-бутилдикарбонат

WSC: 3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

DEAD: диэтилазодикарбоксилат

DPPA: дифенилфосфорилазид

HOBT: 1-гидроксibenзотриазол

NCS: N-хлорсукцинимид

DCC: дициклогексилкарбодиимид

DHP: 3,4-дигидро-2H-пиран

DMAP: 4-(диметиламино)пиридин

ZCl: бензилхлорформиат

PPTS: п-толуолсульфонат пиридиния
MCPBA: м-хлорпербензойная кислота
BBr₃: трибромид бора
n-BuLi: н-бутиллитий
NaNH: гидрид натрия
DIPEA: диизопропилэтиламин
KOtBu: трет-бутоксид калия
LDA: диизопропиламид лития
LHMDS: гексаметилдисилазид лития
NaOtBu: трет-бутоксид натрия
DIBAL: гидрид диизобутилалюминия
LAH: алюмогидрид лития
NaBH₄: борогидрид натрия
Pd/C: палладий на углероде
AcOEt: этилацетат
DCE: 1,2-дихлорэтан
DCM: дихлорметан
DMA: N, N-диметилацетамид
DME: диметоксиэтан
DMF: N, N-диметилформамид
DMSO: диметилсульфоксид
Et₂O: диэтиловый эфир
MeOH: метанол
EtOH: этанол
Гексан: н-гексан
IPA: 2-пропанол
IPE: диизопропиловый эфир
MeCN: ацетонитрил
MEK: 2-бутанон
NMP: N-метилпирролидон
PEG: полиэтиленгликоль
TEA: триэтиламин
TFA: трифторуксусная кислота
THF: тетрагидрофуран
AcOH: уксусная кислота
HCl: хлористоводородная кислота
KOH: гидроксид калия
LiOH: гидроксид лития
NaOH: гидроксид натрия
K₃PO₄: фосфат трикалия

Cs_2CO_3 : карбонат цезия

K_2CO_3 : карбонат калия

KHCO_3 : бикарбонат калия

NaHCO_3 : бикарбонат натрия

AcONa : ацетат натрия

В описанных ниже примерах "комнатная температура" обычно указывает на значение от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой объемные соотношения, если не указано иное. Доли в процентах представляют собой вес. %, если не указано иное.

Спектры ^1H -ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс) измеряли с помощью ЯМР с преобразованием Фурье (с применением любого из Bruker AVANCE 300 (300 МГц), Bruker AVANCE 500 (500 МГц), Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) или Bruker AVANCE III 500 (500 МГц).

Если для колоночной хроматографии на силикагеле описан основной гель, то применяли силикагель, связанный с аминопропилсиланом.

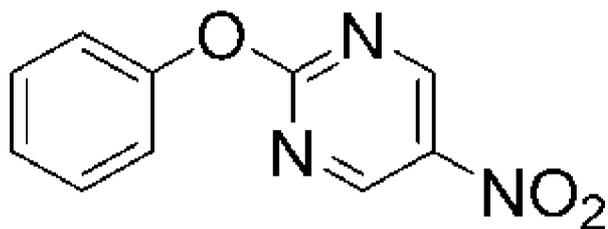
Абсолютную конфигурацию соединения определяли с помощью известных способов рентгеноструктурного анализа структуры кристалла (например, Shigeru Oba and Shigenobu Yano, "Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis" (First Edition, 1999)) или оценивали по эмпирическим правилам для асимметрического эпоксидирования по Ши (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397–401. Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437–2440).

[Эталонные примеры]

[0082]

Эталонный пример 1

5-Нитро-2-феноксипиримидин



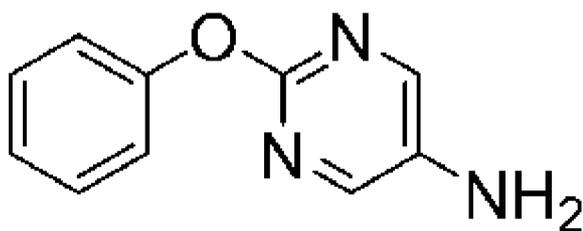
Фенол (6,61 мл) и K_2CO_3 (12,99 г) суспендировали в DMF (80 мл), добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (10 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли воду и полученное твердое вещество промывали водой с получением целевого соединения (6,55 г).

ЯМР2: 7,17–7,24(2H, m), 7,31–7,39(1H, m), 7,45–7,53(2H, m), 9,33(2H, s).

[0083]

Эталонный пример 2

2-Феноксипиримидин-5-амин



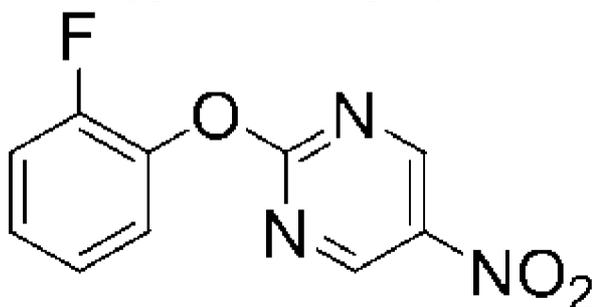
5-Нитро-2-феноксипиримидин (7,45 г) и 50% водный 10% Pd/C (3 г) суспендировали в EtOH (100 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и полученное твердое вещество промывали с помощью ИРЕ с получением целевого соединения (4,73 г).

ЯМР2: 3,50(2H, brs), 7,13–7,24(3H, m), 7,35–7,45(2H, m), 8,07(2H, s).

[0084]

Эталонный пример 3

2-(2-Фторфенокси)-5-нитропиримидин



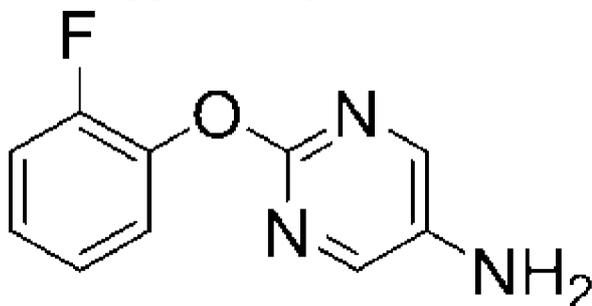
о-Фторфенол (6,71 мл) и K₂CO₃ (12,99 г) суспендировали в DMF (100 мл), после чего добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (10 г) и перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. к реакционному раствору добавляли воду и полученное твердое вещество промывали водой с получением целевого соединения (13,67 г).

ЯМР2: 7,20–7,38(4H, m), 9,33(2H, s).

[0085]

Эталонный пример 4

2-(2-Фторфенокси)пиримидин-5-амин



2-(2-Фторфенокси)-5-нитропиримидин (13,67 г) и 50% водный 10% Pd/C (3 г) суспендировали в EtOH (130 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит,

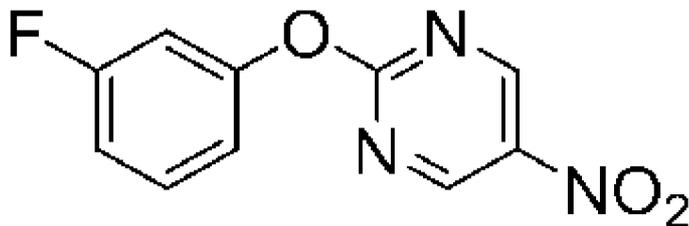
фильтрат концентрировали и полученное твердое вещество промывали ИРЕ с получением целевого соединения (8,25 г).

ЯМР2: 3,51(2H, brs), 7,13–7,30(4H, m), 8,05(2H, s).

[0086]

Эталонный пример 5

2-(3-Фторфенокси)-5-нитропиримидин



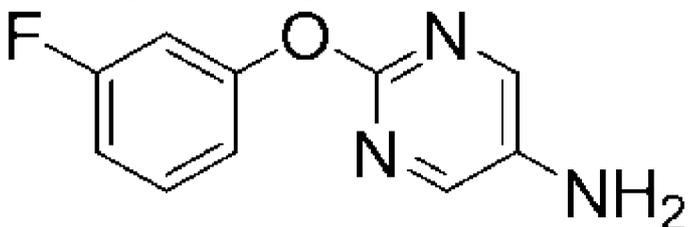
m-Фторфенол (5,45 мл) и K_2CO_3 (10,40 г) суспендировали в DMF (80 мл), добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (8 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К остатку добавляли воду, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt и органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением целевого соединения (8,63 г).

ЯМР2: 6,93–7,12(3H, m), 7,38–7,48(1H, m), 9,34(2H, s).

[0087]

Эталонный пример 6

2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-амин



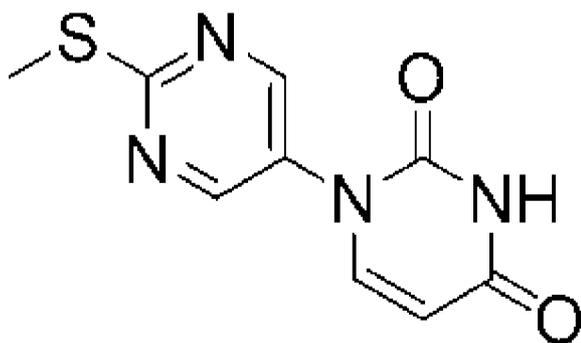
2-(3-Фторфенокси)-5-нитропиримидин (8,65 г) и 50% водный 10% Pd/C (3 г) суспендировали в EtOH (100 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (DMC/AcOEt=10:1→1:1) и затем полученное твердое вещество промывали гексаном с получением целевого соединения (3,77 г).

ЯМР2: 3,55(2H, brs), 6,86–7,00(3H, m), 7,30–7,39(1H, m), 8,08(2H, s).

[0088]

Эталонный пример 7

1-[2-(Метилтио)пиримидин-5-ил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

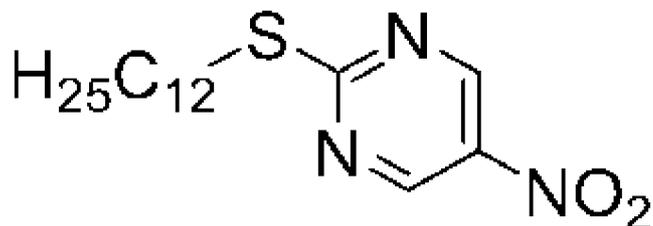


Смесь 5-бром-2-(метилтио)пиримидина (2,77 г), урацила (2,27 г), йодида меди (0,257 г), пиколиновой кислоты (0,33 г) и K_3PO_4 (5,73 г) суспендировали в DMSO (30 мл) и перемешивали в течение ночи при $150^\circ C$ в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли водный раствор лимонной кислоты, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=10:1→0:1) с получением целевого соединения (577 мг). ЯМР1: 2,56(3H, s), 5,77(1H, d, J=7,9Гц), 7,80(1H, d, J=7,9Гц), 8,76(2H, s), 11,62(1H, brs).

[0089]

Эталонный пример 8

2-(Додecilтио)-5-нитропиримидин



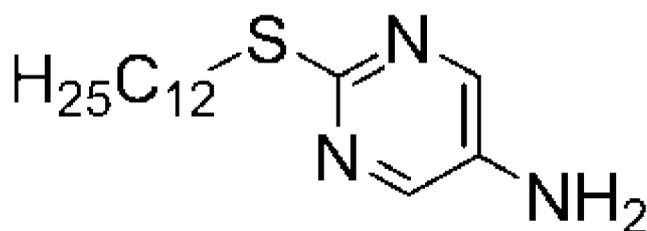
Додecilмеркаптан (24,77 мл) растворяли в DMF (150 мл) и охлаждали до $0^\circ C$, добавляли 60% NaH (4,14 г), и перемешивали в течение 10 минут, и к смеси добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (15 г), полученное затем перемешивали в течение 1 часа при $0^\circ C$. К реакционному раствору добавляли воду и полученное твердое вещество промывали водой с получением целевого соединения (26,01 г).

ЯМР2: 0,88(3H, t, J=7,0Гц), 1,18–1,38(16H, m), 1,38–1,50(2H, m), 1,64–1,76(2H, m), 3,23(2H, t, =7,5Гц), 9,23(2H, s).

[0090]

Эталонный пример 9

2-(Додecilтио)пиримидин-5-амин



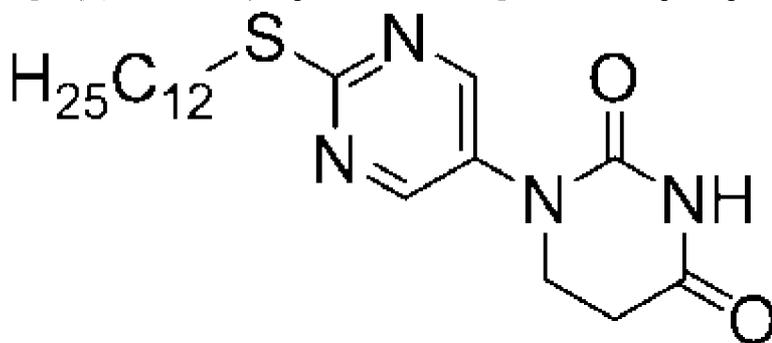
2-(Додецилтио)-5-нитропиримидин (26,01 г) растворяли в EtOH (250 мл), добавляли хлорид аммония (25,6 г), водный раствор (100 мл), и порошок цинка (52,2 г) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 часов. К реакционному раствору добавляли AcOEt и перемешивали в течение ночи, после чего реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли воду, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=4:1→1:1) и промывали гексаном с получением целевого соединения (20,17 г).

ЯМР2: 0,88(3H, t, J=7,0Гц), 1,15–1,40(16H, m), 1,40–1,51(2H, m), 1,62–1,81(2H, m), 3,10(2H, t, J=7,4Гц), 3,49(2H, brs), 8,08(2H, s).

[0091]

Эталонный пример 10

1-[2-(Додецилтио)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



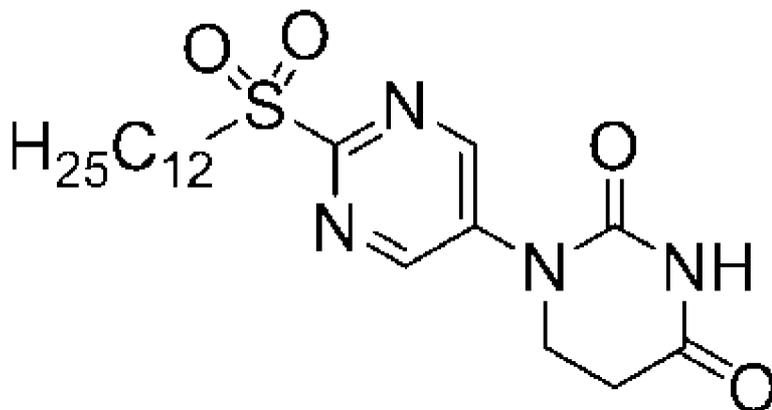
2-(Додецилтио)пиримидин-5-амин (11 г) растворяли в толуоле (100 мл), добавляли акриловую кислоту (3,83 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в AcOH (100 мл), добавляли мочевины (3,35 г) и смесь перемешивали в течение 2 дней при 110°C. Реакционный раствор концентрировали и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и полученное кристаллическое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество растворяли в 10% смешанном растворе из MeOH/DCM, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученное твердое вещество промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (5,67 г).

ЯМР2: 0,88(3H, t, J=7,0Гц), 1,17–1,38(16H, m), 1,38–1,50(2H, m), 1,68–1,79(2H, m), 2,89(2H, t, J=6,7Гц), 3,14(2H, t, J=7,4Гц), 3,88(2H, t, J=6,7Гц), 7,48(1H, brs), 8,52(2H, s).

[0092]

Эталонный пример 11

1-[2-(Додецилсульфонил)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



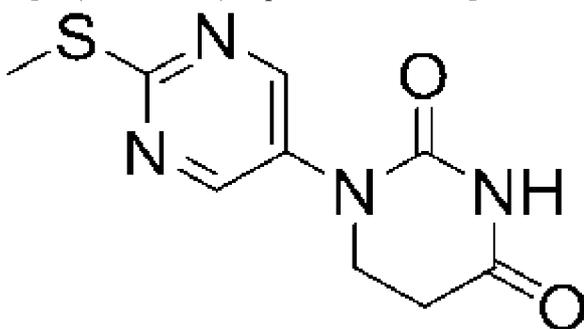
1-[2-(Додецилтио)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7,17 г) суспендировали в DCM (80 мл) и остужали, после чего добавляли 77% водный раствор МСРВА (10,23 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли диметилсульфид и перемешивали, после чего добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и DCM отгоняли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали водой с получением целевого соединения (7,15 г).

ЯМР1: 0,85(3H, t, J=7,1Гц), 1,15–1,45(18H, m), 1,60–1,73(2H, m), 2,78(2H, t, J=6,6Гц), 3,53–3,61(2H, m), 4,01(2H, t, J=6,6Гц), 9,08(2H, s), 10,83(1H, brs).

[0093]

Эталонный пример 12

1-[2-(Метилтио)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



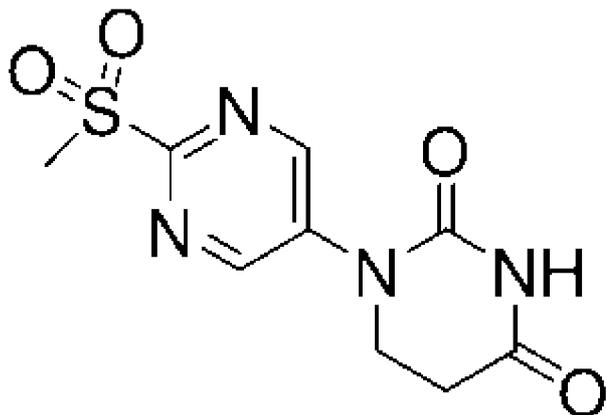
2-(Метилтио)пиримидин-5-амин (4,61 г) суспендировали в воде (25 мл), добавляли акриловую кислоту (4,48 мл) и смесь перемешивали в течение 2 дней при 70°C в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в AcOH (25 мл), добавляли мочевины (2,94 г) добавляли и смесь перемешивали в течение 3 дней при 90°C. Реакционный раствор концентрировали и остаток нейтрализовали посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором,

высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=4:1→0:1) и промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (478 мг).

ЯМР2: 2,58(3H, s), 2,90(2H, t, J=6,7Гц), 3,89(2H, t, J=6,7Гц), 7,61(1H, brs), 8,54(2H, s).
[0094]

Эталонный пример 13

1-[2-(Метилсульфонил)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



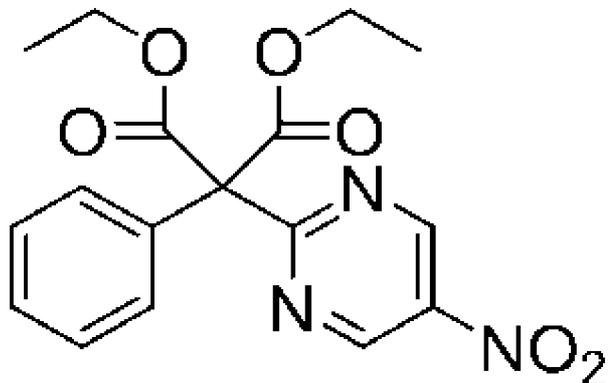
1-[2-(Метилтио)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (520 мг) суспендировали в DCM (10 мл), добавляли 77% водный раствор МСРВА (1174 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли диметилсульфид и перемешивали и твердое вещество промывали с помощью DCM с получением целевого соединения (449 мг).

ЯМР1: 2,78(2H, t, J=6,6Гц), 3,42(3H, s), 4,01(2H, t, J=6,6Гц), 9,08(2H, s), 10,82(1H, brs).

[0095]

Эталонный пример 14

Диэтил-2-(5-нитропиримидин-2-ил)-2-фенилмалонат



Диэтилфенилмалонат (21,64 мл) суспендировали в растворе DMF (100 мл) и охлаждали на льду и добавляли 60% NaH (4,02 г) и перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (8,0 г) и перемешивали в течение 1 часа при

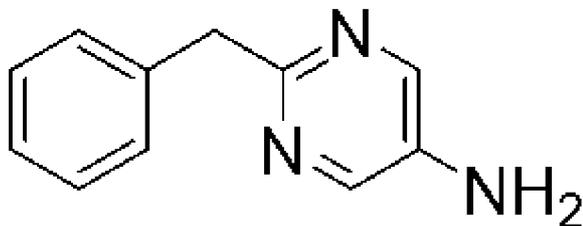
80°C. К реакционному раствору добавляли воду, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=95:5→75:25) с получением целевого соединения (10,04 г).

ЯМР2: 1,29(6H, t, J=7,1Гц), 4,37(4H, q, J=7,1Гц), 7,31–7,40(3H, m), 7,43–7,50(2H, m), 9,46(2H, s).

[0096]

Эталонный пример 15

2-Бензилпиримидин-5-амин



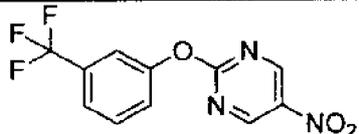
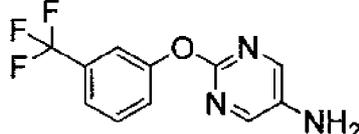
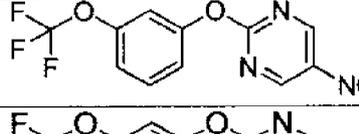
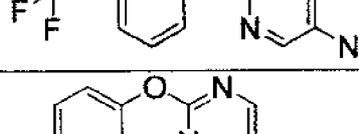
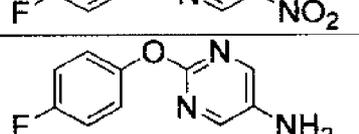
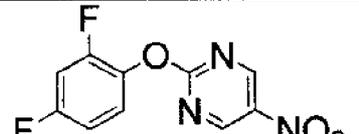
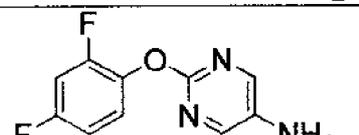
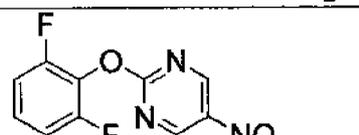
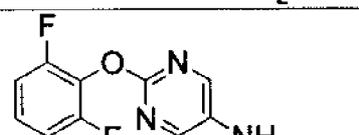
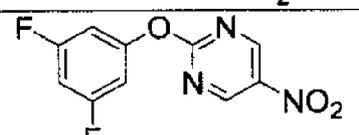
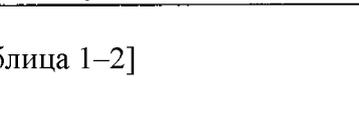
Диэтил-2-(5-аминопиримидин-2-ил)-2-фенилмалонат (1,13 г) растворяли в этиленгликоле (10 мл) и добавляли 5 М водный раствор NaOH (3,43 мл) и перемешивали в течение 2 дней при 120°C. Водный раствор лимонной кислоты добавляли для нейтрализации реакционного раствора, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=1:1→0:1) с получением целевого соединения (502 мг). ЯМР2: 3,59(2H, brs), 4,18(2H, s), 7,16–7,24(1H, m), 7,26–7,35(4H, m), 8,14–8,19(2H, m).

[0097]

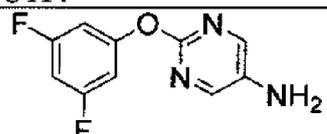
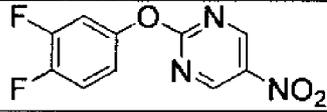
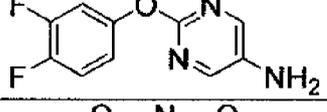
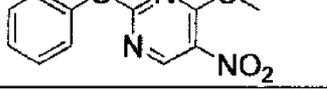
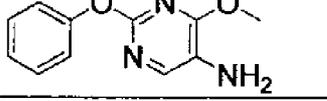
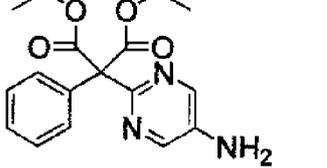
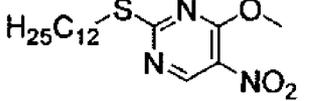
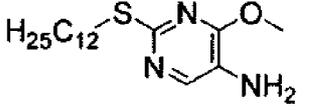
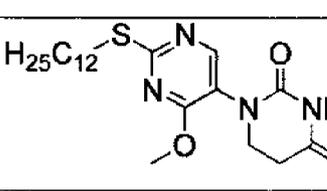
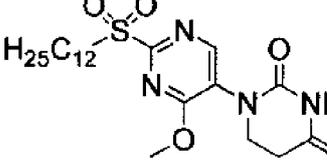
Соединения из эталонных примеров 16–36 получали как описано в эталонных примерах 1 и 2.

Все структурные формулы и физиохимические данные соединений эталонных примеров 16–36 показаны в таблицах 1–1 и 1–2.

[Таблица 1–1]

ПР.	СТР.	Данные
16		ЯМР2; 7,38-7,45 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 9,34 (2H, s).
17		ЯМР2; 3,56 (2H, brs), 7,32-7,39 (1H, m), 7,41-7,55 (3H, m), 8,07 (2H, s).
18		ЯМР2; 7,10-7,25 (3H, m), 7,51 (1H, t, J=8,3 Гц), 9,34 (3H, s).
19		ЯМР2; 3,55 (2H, brs), 7,03-7,09 (2H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,40 (1H, t, J=8,7 Гц), 8,08 (2H, s).
20		ЯМР2; 7,12-7,22 (4H, m), 9,33 (2H, s).
21		ЯМР2; 3,51 (2H, brs), 7,03-7,17 (4H, m), 8,06 (2H, s).
22		ЯМР2; 6,93-7,06 (2H, m), 7,22-7,31 (1H, m), 9,33 (2H, s).
23		ЯМР2; 3,52 (2H, brs), 6,85-6,99 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J=5,6 Гц, 8,9 Гц), 8,04 (2H, s).
24		ЯМР2; 7,02-7,12 (2H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 9,35 (2H, s).
25		ЯМР2; 3,53 (2H, brs), 6,95-7,05 (2H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 8,04 (2H, s).
26		ЯМР2; 6,76-6,88 (3H, m), 9,35 (2H, s).

[Таблица 1-2]

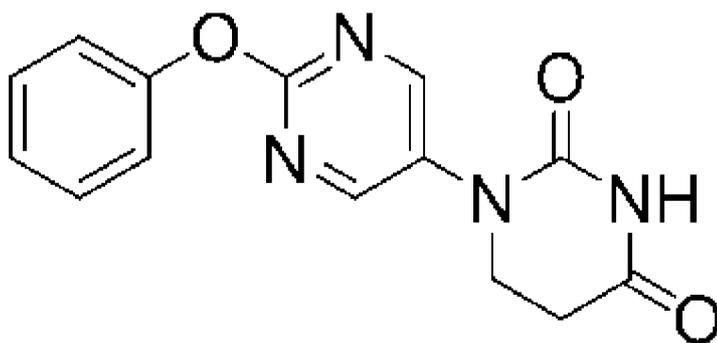
ПР.	СТР.	Данные
27		ЯМР2; 3,59 (2H, brs), 6,61-6,77 (3H, m), 8,08 (2H, s).
28		ЯМР2; 6,93-7,02 (1H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 9,34 (2H, s).
29		ЯМР2; 3,56 (2H, brs), 6,87-6,95 (1H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,12-7,22 (1H, m), 8,06 (2H, s).
30		ЯМР2; 4,09 (3H, s), 7,16-7,23 (2H, m), 7,28-7,36 (1H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 9,08 (2H, s).
31		ЯМР2; 3,45 (2H, brs), 4,03 (3H, s), 7,14-7,24 (3H, m), 7,34-7,43 (2H, m), 7,69 (2H, s).
32		ЯМР2; 1,26 (6H, t, J=7,1 Гц), 3,73 (2H, brs), 4,32 (4H, q, J=7,1 Гц), 7,24-7,34 (3H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 8,18 (2H, s).
33		ЯМР2; 0,85-0,91 (3H, m), 1,18-1,40 (16H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 3,18 (2H, t, J=7,3 Гц), 4,17 (3H, s), 9,01 (1H, s).
34		ЯМР2; 0,85-0,91 (3H, m), 1,21-1,36 (16H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 3,08 (2H, t, J=7,4 Гц), 3,48 (2H, brs), 4,01 (3H, s), 7,80 (1H, s).
35		ЯМР2; 0,84-0,91 (3H, m), 1,22-1,36 (16H, m), 1,36-1,49 (2H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,12 (2H, t, J=7,4 Гц), 3,68 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,03 (3H, s), 7,46 (1H, brs), 8,23 (1H, s).
36		ЯМР2; 0,84-0,92 (3H, m), 1,20-1,40 (16H, m), 1,40-1,53 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=6,6 Гц), 3,46-3,55 (2H, m), 3,77 (2H, t, J=6,6 Гц), 4,19 (3H, s), 7,52 (1H, brs), 8,61 (1H, s).

[Примеры]

[0098]

Пример 1

1-(2-Феноксипиримидин-5-ил)-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



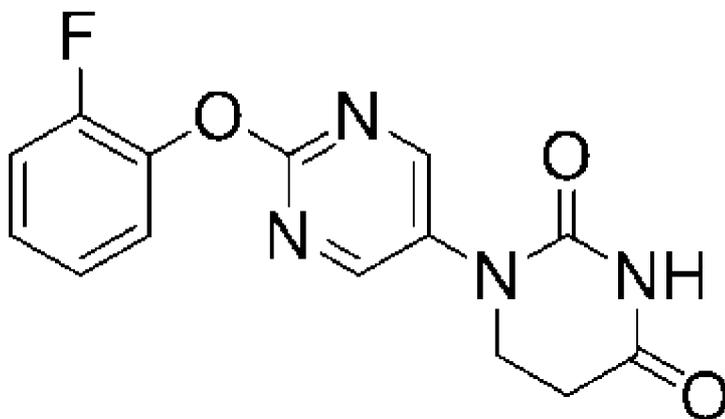
2-Феноксипиримидин-5-амин (1,00 г) и акриловую кислоту (1,10 мл) растворяли в толуоле (10 мл) и перемешивали в течение 3 дней при 80°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в AcOH (10 мл), добавляли мочевины (642 мг) и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 дней. Реакционный раствор концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (AcOEt/MeOH=1:0→9:1) и полученное твердое вещество промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (233 мг).

ЯМР2: 2,90(2H, t, J=6,7Гц), 3,88(2H, t, J=6,7Гц), 7,17–7,24(2H, m), 7,26–7,33(1H, m), 7,40–7,49(2H, m), 7,54(1H, brs), 8,55(2H, s).

[0099]

Пример 2

1-[2-(2-Фторфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

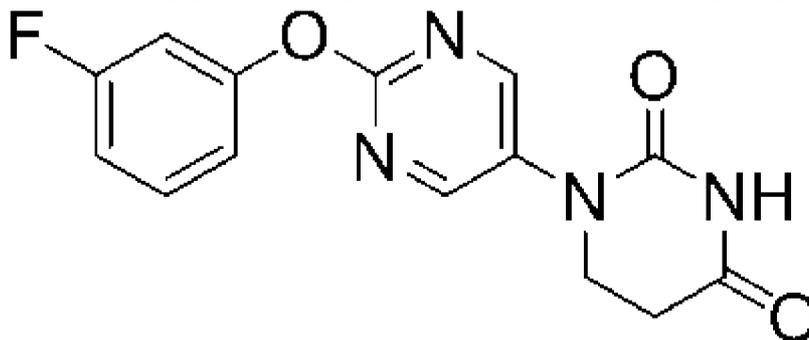


2-(2-Фторфенокси)пиримидин-5-амин (1,00 г) и акриловую кислоту (0,67 мл) растворяли в пропонириле(10 мл) и перемешивали в течение 2 дней при 110°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в AcOH (10 мл), добавляли мочевины (585 мг) и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt=1:1→0:1) и полученное твердое вещество промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (289 мг). ЯМР2: 2,90(2H, t, J=6,7Гц), 3,89(2H, t, J=6,7Гц), 7,12–7,34(4H, m), 7,59(1H, brs), 8,55(2H, s).

[0100]

Пример 3

1-[2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



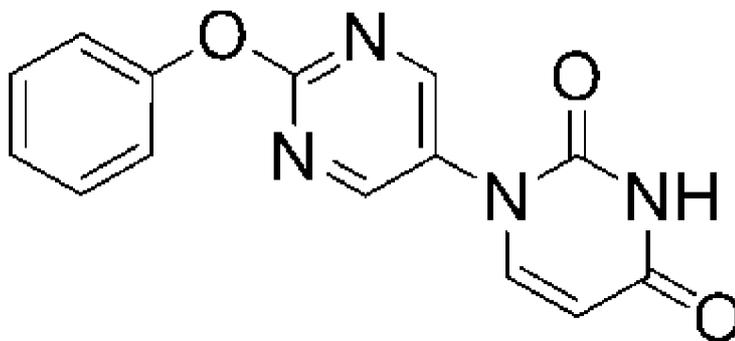
2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-амин (500 мг) и акриловую кислоту (0,50 мл) растворяли в толуоле (2,5 мл) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор концентрировали, остаток растворяли в AcOH (2,5 мл), добавляли мочевины (293 мг) и смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 дней. Реакционный раствор концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (DCM/AcOEt=4:1→1:1) и полученное твердое вещество промывали с помощью ИРЕ с получением целевого соединения (63 мг).

ЯМР2: 2,91(2H, t, J=6,7 Гц), 3,90(2H, t, J=6,7 Гц), 6,92–7,08(3H, m), 7,34–7,48(1H, m), 7,58(1H, brs), 8,57(2H, s).

[0101]

Пример 4

1-(2-Феноксипиримидин-5-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион



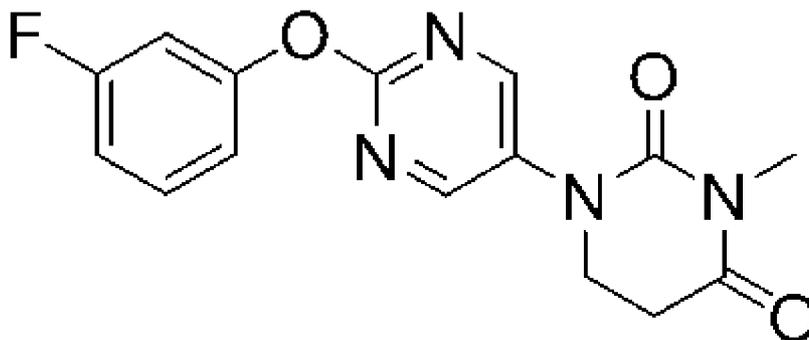
1-[2-(Метилтио)пиримидин-5-ил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (440 мг) суспендировали в DCM (10 мл), добавляли 77% водный раствор МСРВА (1002 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли диметилсульфид, полученное затем перемешивали и концентрировали при пониженном давлении, после чего остаток растворяли в DMF (4 мл), добавляли фенол (0,33 мл) и K₂CO₃ (772 мг) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное затем перемешивали в течение 3 часов при 70°C. К реакционному раствору добавляли воду, полученное затем экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной

хроматографии среднего давления (гексан/АсОEt=1:1→0:1) и полученное твердое вещество промывали с помощью ПРЭ и перекристаллизовывали из водного раствора EtOH с получением целевого соединения (270 мг).

ЯМР2: 5,93(1H, dd, J=2,2Гц, 8,0Гц), 7,19–7,27(3H, m), 7,27–7,35(1H, m), 7,42–7,51(2H, m), 8,46(1H, brs), 8,59(2H, s).

[0102]

Пример 5 1-[2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-метил-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



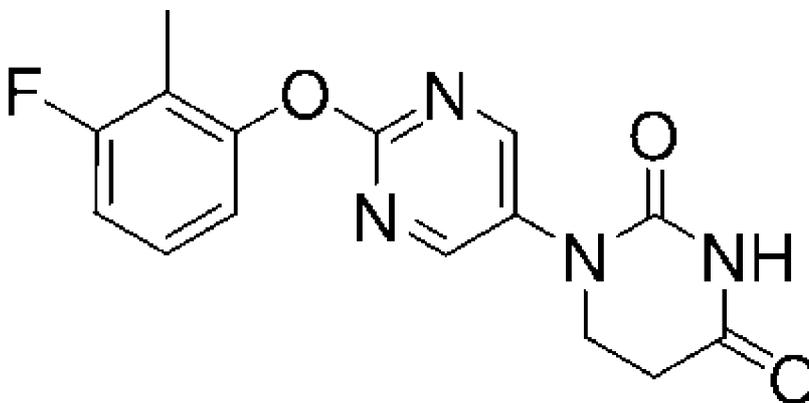
1-[2-(3-Фторфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (500 мг) и K_2CO_3 (343 мг) суспендировали в DMF (5 мл), добавляли метилйодид (0,11 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 70°C. К реакционному раствору добавляли воду, полученное затем экстрагировали с помощью АсОEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением целевого соединения (197 мг).

ЯМР2: 2,94(2H, t, J=6,7 Гц), 3,25(3H, s), 3,83(2H, t, J=6,7 Гц), 6,92–7,08(3H, m), 7,35–7,45(1H, m), 8,55(2H, s).

[0103]

Пример 6

1-[2-(3-Фтор-2-метилфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



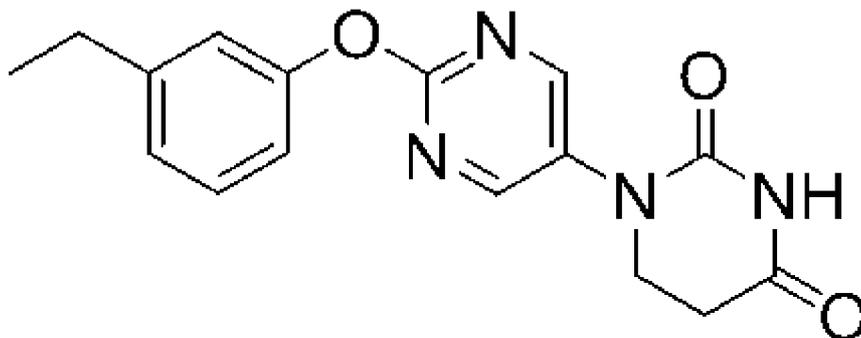
1-[2-(Додецилсульфонил)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (500 мг), 3-фтор-2-метилфенол (193 мг) и K_2CO_3 (244 мг) суспендировали в DMF (7 мл), перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем перемешивали в

течение 3 часов при 80°C. К реакционному раствору добавляли воду и полученное твердое вещество промывали водой с получением целевого соединения (143 мг).

ЯМР2: 2,12(3H, d, J=1,8Гц), 2,90(2H, t, J=6,7Гц), 3,89(2H, t, J=6,7Гц), 6,93(1H, d, J=8,2Гц), 6,95–7,03(1H, m), 7,18–7,27(1H, m), 7,61(1H, brs), 8,55(2H, s).

[0104]

Пример 7 1-[2-(3-Этилфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



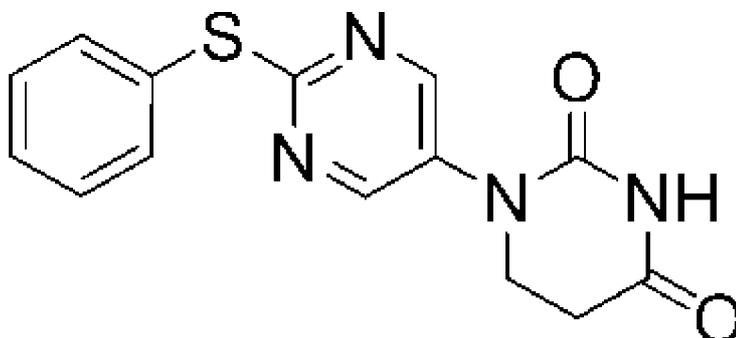
1-[2-(3-Этилфенокси)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (312 мг) растворяли в смешанном растворе EtOH/THF (5/5 мл) и добавляли 10% водный Pd/C (108 мг) и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит и промывали с помощью AcOEt и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=1:1→0:1) и полученное твердое вещество промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (99 мг).

ЯМР2: 1,26(3H, t, J=7,6Гц), 2,69(2H, q, J=7,6Гц), 2,90(2H, t, J=6,7Гц), 3,88(2H, t, J=6,7Гц), 6,97–7,08(2H, m), 7,09–7,16(1H, m), 7,35(1H, t, J=7,8Гц), 7,60(1H, brs), 8,54(2H, s).

[0105]

Пример 8

1-[2-(Фенилтио)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион



1-[2-(Метилсульфонил)пиримидин-5-ил]-5,6-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (224 мг), K₂CO₃ (172 мг) и тиофенол (0,10 мл) суспендировали в DMF (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем перемешивали в течение 10 часов при 70°C. К остатку добавляли воду, полученное затем экстрагировали с

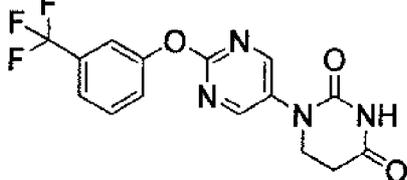
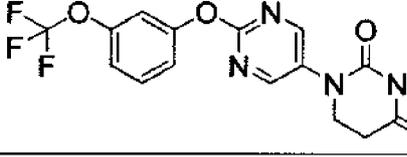
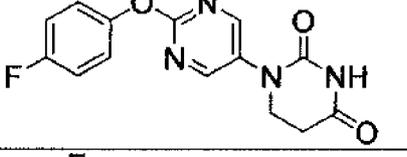
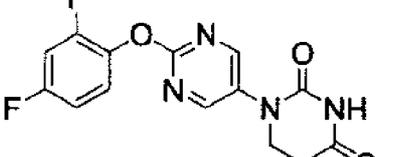
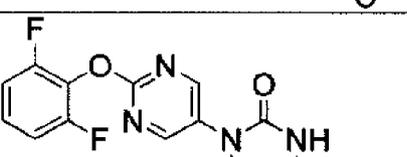
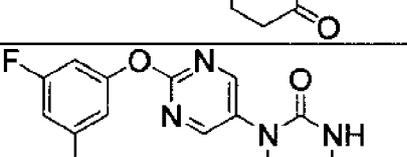
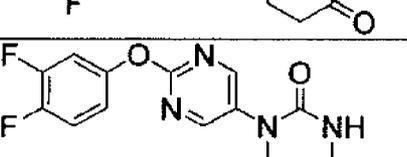
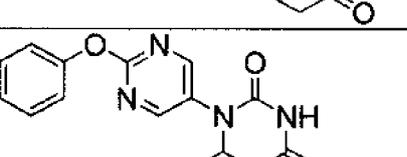
помощью AcOEt. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (гексан:AcOEt=1:1→0:1), а затем промывали с помощью EtOH с получением целевого соединения (47 мг).

ЯМР2: 2,88(2H, t, J=6,6Гц), 3,85(2H, t, J=6,6Гц), 7,40–7,50(3H, m), 7,58(1H, brs). 7,60–7,68(2H, m), 8,50(2H, s).

[0106]

Соединения из примеров 9–56 получали как описано в примерах 1–8. Все структурные формулы и физиохимические данные соединений из примеров 9–56 показаны в таблицах 2–1 и 2–6.

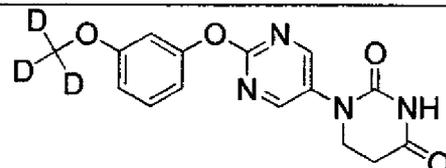
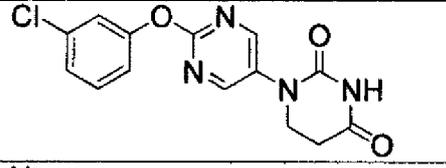
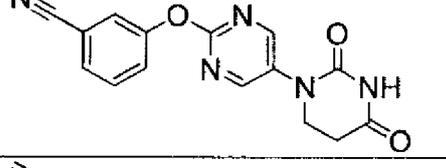
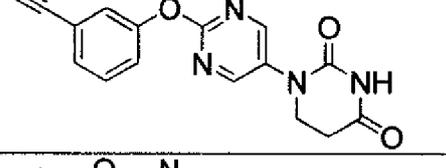
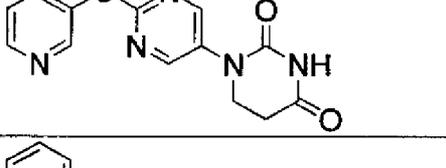
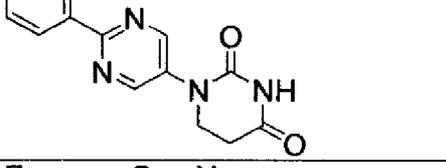
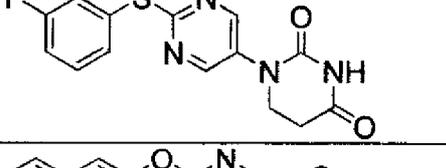
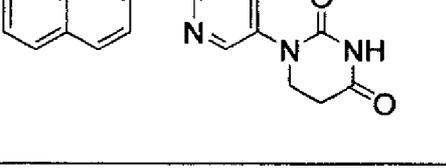
[Таблица 2–1]

ПР.	СТР.	Данные
9		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,37-7,45 (1H, m), 7,47-7,64 (4H, m), 8,57 (2H, s).
10		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,6 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,6 Гц), 7,07-7,22 (3H, m), 7,46 (1H, t, L=8,3 Гц), 7,54 (1H, brs), 8,57 (2H, s).
11		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,06-7,22 (4H, m), 7,48 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
12		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,90-7,02 (2H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,54 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
13		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,98-7,08 (2H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,54 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
14		ЯМР2; 2,92 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,70-6,85 (3H, m), 7,56 (1H, brs), 8,58 (2H, s).
15		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,92-7,02 (1H, m), 7,04-7,14 (1H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,56 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
16		ЯМР2; 1,35 (3H, d, J=6,7 Гц), 2,63-2,73 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J=5,9 Гц, 16,7 Гц), 3,95-4,08 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,61 (1H, brs), 8,51 (1H, s).

[Таблица 2-2]

ПР.	СТР.	Данные
17		ЯМР2; 0,94 (3H, t, J=7,4 Гц), 1,61-1,84 (2H, m), 2,76-2,86 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J=6,2 Гц, 16,8 Гц), 3,72-3,82 (1H, m), 7,18-7,34 (3H, m), 7,41-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, brs), 8,53 (2H, s).
18		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,69 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,00 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 8,20 (1H, s).
19		ЯМР2; 2,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,31 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m), 7,56 (1H, brs), 8,69 (2H, s).
20		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 5,06 (2H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 7,30-7,46 (6H, m), 7,54 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
21		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,82 (3H, s), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,73-6,87 (3H, m), 7,34 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,58 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
22		ЯМР2; 2,39 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,96-7,05 (2H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,32 (1H, t, J=7,8 Гц), 7,66 (1H, brs), 8,54 (2H, s).
23		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,33-7,39 (1H, m), 7,47-7,60 (4H, m), 8,57 (2H, s).
24		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,36-7,42 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,62-7,72 (2H, m), 8,58 (2H, s).

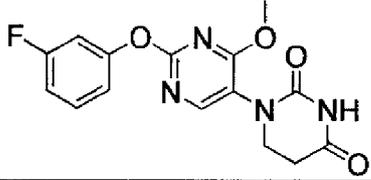
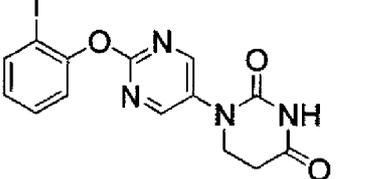
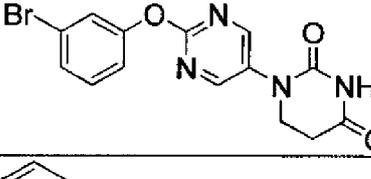
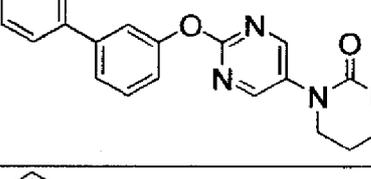
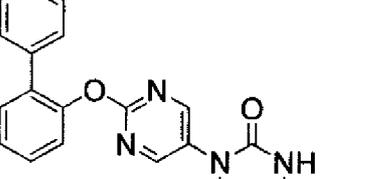
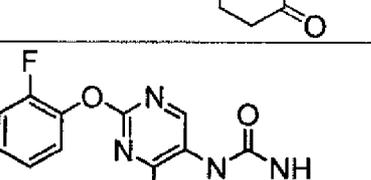
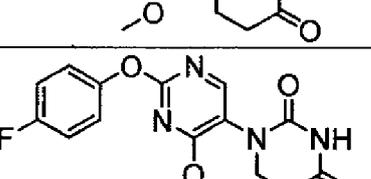
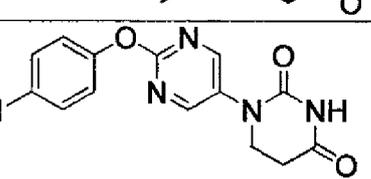
[Таблица 2-3]

ПР.	СТР.	Данные
25		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,72-6,87 (3H, m), 7,34 (1H, t, J=8,2 Гц), 7,58 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
26		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,08-7,14 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,37 (1H, t, J=8,1 Гц), 7,56 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
27		ЯМР2; 2,92 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,43-7,62 (5H, m), 8,58 (2H, s).
28		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,11 (1H, s), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,17-7,24 (1H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,63 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
29		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,37-7,43 (1H, m), 7,55-7,66 (2H, m), 8,54 (1H, dd, J=1,4 Гц, 4,8 Гц), 8,55-8,60 (3H, m).
30		ЯМР2; 2,93 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,99 (2H, t, J=6,6 Гц), 7,46-7,54 (3H, m), 7,59 (1H, brs), 8,41-8,48 (2H, m), 8,83 (2H, s).
31		ЯМР2; 2,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,87 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,10-7,20 (1H, m), 7,33-7,46 (3H, m), 7,50 (1H, brs), 8,52 (2H, s).
32		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,34 (1H, dd, J=2,4 Гц, 8,9 Гц), 7,43-7,57 (3H, m), 7,65 (1H, d, J=2,4 Гц), 7,80-7,90 (2H, m), 7,91 (1H, d, J=8,9 Гц), 8,56 (2H, s).

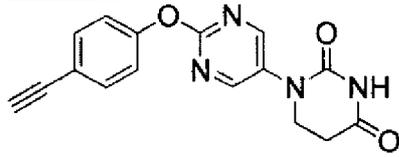
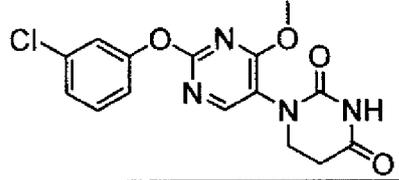
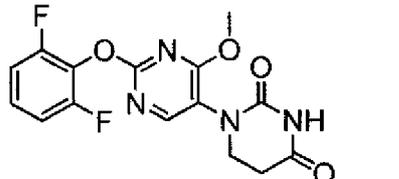
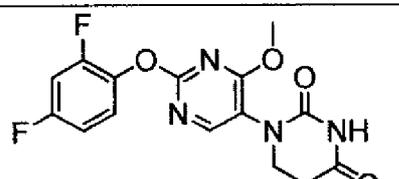
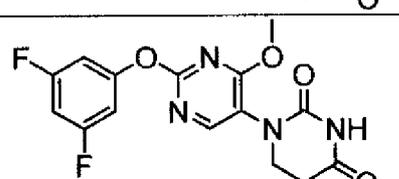
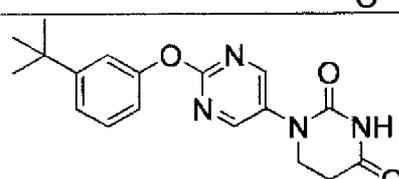
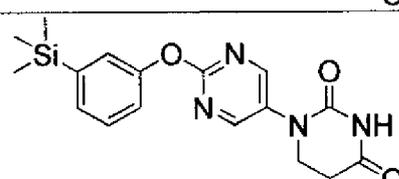
[Таблица 2-4]

ПР.	СТР.	Данные
33		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,92 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,06-7,10 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,48 (1H, brs), 7,80 (1H, t, J=7,9 Гц), 8,60 (2H, s).
34		ЯМР2; 2,21 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,07-7,14 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,55 (1H, brs), 8,54 (2H, s).
35		ЯМР2; 2,38 (3H,s), 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,87 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,05-7,12 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,60 (1H, brs), 8,54 (2H, s).
36		ЯМР2; 2,16 (3H,s), 2,34 (3H, s), 2,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,98 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,03-7,13 (2H, m), 7,57 (1H, brs), 8,53 (2H, s).
37		ЯМР2; 2,34 (6H, s), 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,78-6,84 (2H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 7,50 (1H, brs), 8,54 (2H, s).
38		ЯМР2; 2,16 (3H,s), 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,82-6,95 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,64 (1H, brs), 8,56 (2H, s).
39		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,21-7,31 (2H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 8,56 (2H, s).
40		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,11-7,19 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,68 (1H, brs), 8,55 (2H, s).
41		ЯМР2; 5,94 (1H, dd, J=2,2 Гц, 8,0 Гц), 6,95-7,08 (3H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 8,39 (1H, brs), 8,61 (2H, s).

[Таблица 2-5]

ПР.	СТР.	Данные
42		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,70 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,00 (3H, s), 6,90-7,05 (3H, m), 7,33-7,44 (1H, m), 7,52 (1H, brs), 8,22 (1H, s).
43		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,01-7,08 (1H, m), 7,21-(1H, dd, J=1,5 Гц, 8,1 Гц), 7,40-7,48 (1H, m), 7,58 (1H, brs), 7,80 (1H, dd, J=1,5 Гц, 7,9 Гц) 8,56 (2H, s).
44		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,13-7,19 (1H, m), 7,31 (1H, t, J=8,0 Гц), 7,37-7,45 (2H, m), 8,56 (2H, s).
45		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,88 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,13-7,23 (1H, m), 7,33-7,72 (9H, m), 8,56 (2H, s).
46		ЯМР2; 2,84 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,78 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,18-7,56 (10H, m), 8,39 (2H, s).
47		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,69 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,99 (3H, s), 7,17-7,34 (4H, m), 7,46 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
48		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,69 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,00 (3H, s), 7,06-7,20 (4H, m), 7,50 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
49		ЯМР2; 2,90 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,94-7,02 (2H, m), 7,64 (1H, brs), 7,72-7,78 (2H, m), 8,55 (2H, s).

[Таблица 2–6]

ПР.	СТР.	Данные
50		ЯМР2; 2,91 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,08 (1H, s), 3,89 (2H, t, J=6,7 Гц), 7,13-7,21 (2H, m), 7,48-7,63 (3H, m), 8,56 (2H, s).
51		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,69 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,01 (3H, s), 7,09-7,15 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,49 (1H, brs), 8,22 (1H, s).
52		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,70 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,01 (3H, s), 6,98-7,08 (1H, m), 7,16-7,25 (1H, m), 7,44 (1H, brs), 8,21 (1H, s).
53		ЯМР2; 2,85 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,69 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,00 (3H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,45 (1H, brs), 8,20 (1H, s).
54		ЯМР2; 2,86 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,70 (2H, t, J=6,7 Гц), 4,02 (3H, s), 6,70-6,85 (3H, m), 7,48 (1H, brs), 8,23 (1H, s).
55		ЯМР2; 1,29 (9H, s), 2,74 (2H, t, J=6,7 Гц), 3,82 (2H, t, J=6,7 Гц), 6,99-7,02 (1H, m), 7,19-7,20 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,64 (2H, s), 10,6 (1H, s).
56		ЯМР2; 0,26 (9H, s), 2,74 (2H, t, J=6,64 Гц), 3,82 (2H, t, J=6,64 Гц), 7,18-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, brd., J=2,30 Гц), 7,39-7,47 (m, 2H), 8,64 (2H, s), 10,6 (1H, brs).

[Тестовые примеры]

[0107]

Результаты фармакологических тестов для типичных соединений по настоящему изобретению представлены ниже и объяснены фармакологические действия данных соединений, но настоящее изобретение не ограничивается данными тестовыми примерами.

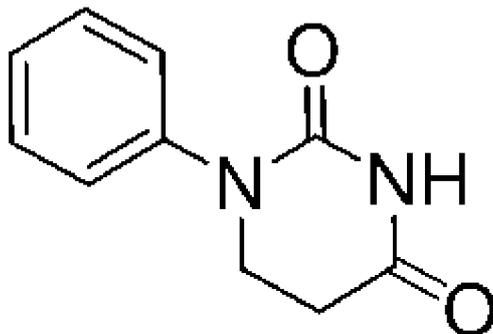
[Тестовый пример 1]

[0108]

Модель аудиогенного припадка Животная модель, используемая в данном тесте, представляет собой фенотипическую модель для парциального припадка (в том числе припадка с вторичной генерализацией) и генерализованного тонико-клонического припадка, и имеет высокую клиническую прогнозируемость. Данный тест проводили в

соответствии со статьей De Sarro et al (Br J Pharmacol. 1988 Feb; 93(2): 247–56. Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G.).

В данном тестовом примере соединения из примера, показанные в таблице 3 ниже, применяли в качестве тестовых соединений. Следующее соединение (соединение из примера 5 в WO 2004/009559), которое является наиболее сходным соединением с учетом положения заместителя, использовали в качестве сравнительного соединения из примера.



Тестовые соединения суспендировали в 5% смеси арабийская камедь/дистиллированная вода (вес/об.) и вводили путем принудительного перорального введения самцам и самкам мыши DBA/2 (Japan SLC, Inc., возраст 3 недели, 8 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через один час после перорального введения тестового соединения, каждую мышь помещали в прозрачный акриловый цилиндр высотой 30 см и диаметром 23 см и оставляли на 30 секунд для привыкания. Затем их подвергали слуховой стимуляции (12,6 кГц, 100–110 дБ) в течение 1 минуты или до возникновения тонического припадка.

Реакцию в виде припадка оценивали с применением следующей шкалы; 0: припадок отсутствует, 1: дикий бег, 2: клонический припадок, 3: тонический припадок и 4: остановка дыхания. Максимальный ответ записывали в виде балла тяжести припадка.

Степень подавления припадка для каждой группы с введением соединения рассчитывали в соответствии со следующей формулой.

[Mat. формула 1]

$$\text{Степень подавления припадка (\%)} = \left(1 - \frac{\text{балл тяжести припадка для группы с введением соединения}}{\text{балл тяжести припадка для группы с введением раствора}} \right) \times 100$$

Результаты показаны в таблице 3.

[Таблица 3]

ПР.	Степень подавления припадка (%)
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	89
7	88
8	100
9	94
10	86
11	97
12	96
13	100
14	92
15	83
16	100
18	100
21	93
22	100
23	100
24	90
25	89
26	100
28	100
30	97
31	79
37	77
38	100
40	81
41	96
42	96
44	85
45	92
47	87
48	96
50	82
52	93
53	83
54	93
56	82
Сравнительный пример	27**

*: Соединение из примера 5 WO 2004/009559

** : 10x доза (300 мг/кг) была необходима для достижения 100% степени подавления припадка

[Тестовый пример 2]

[0109]

Модель максимального электрошока (MES)

Данный тест проводили для оценки противосудорожной активности соединения. Мышиная модель, используемая в данном тесте, представляет собой фенотипическую модель генерализованного тонико–клонического припадка и парциального припадка с вторичной генерализацией. Данный тест проводили в соответствии со статьей AJ Hill et al (Br J Pharmacol. 2012 Dec; 167(8): 1629–42. Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat, Hill AJ, et al.).

В этом тестовом примере соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 и 56 применяли в качестве тестовых соединений.

Тестовое соединение суспендировали в 5% смеси аравийская камедь/дистиллированная вода (вес/об.) и вводили путем принудительного перорального введения самцам мыши ICR (Japan SLC, Inc., возраст 5–6 недель, 8 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через один час после перорального введения тестового соединения мышей подвергали стимуляции посредством применения электрического тока (30 мА, 100 Гц, 0,2 секунды) через ушные электроды с применением электрошокового устройства (UGO BASILE SRL). Затем записывали частоту возникновения тонического припадка с выпрямлением задней конечности.

В данном тесте тонические припадки с выпрямлением задней конечности индуцировали у всех мышей группы с введением растворителя, но степень подавления припадков составляла 75% или больше для соединений из примеров 1, 2, 3, 5, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 26, 28, 30, 31, 38, 42, 47, 48 и 54, и степень подавления составляла 50% или больше для соединений из примеров 4, 6, 9, 11, 23, 41 и 45.

[Тестовый пример 3]

[0110]

Модель с подкожным введением пентилентетразола (scPTZ)

Данный тест проводили для оценки противосудорожной активности соединения, как в тестовом примере 2. В отличие от фенотипа тестового примера 2, животная модель, используемая в данном тесте, представляет собой фенотипическую модель генерализованного абсанса и миоклонического припадков.

В этом тестовом примере соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, и 56 применяли в качестве тестовых соединений.

Тестовое соединение суспендировали в 5% смеси аравийская камедь/дистиллированная вода (вес/об.) и вводили путем принудительного перорального введения самцам мыши ICR (Japan SLC, Inc., возраст 5–6 недель, 10 на группу) в дозе 30 мг/кг. Через 1 час 85 мг/кг пентилентетразола, растворенного в солевом растворе, вводили подкожно и возникновение клонических судорог оценивали в течение 30 минут.

В данном тесте клонические судороги индуцировали у всех мышей группы с введением растворителя, но степень подавления клонических судорог составляла 75% или больше для соединений из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 11, 13, 14, 22, 23 и 28, и степень подавления

составляла 50% или больше для соединений из примеров 12, 26, 41, 42, 44 и 56.

[Тестовый пример 4]

[0111]

Тест "вращающийся стержень"

Данный тест проводили для оценки влияния соединения на координацию движений.

Соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 52, 53, 54 и 56 использовали в качестве тестовых соединений в данном тесте.

Самцов мыши ICR (Japan SLC, Inc., возраст 5–6 недель, 8 на группу) обучали оставаться на вращающемся стержне с фиксированной скоростью (15 об/мин) аппарата с вращающимся стержнем (Muromachi Kikai Co., Ltd.) в течение 2 минут. Тестовое соединение суспендировали в 5% смеси аравийская камедь/дистиллированная вода (вес/об.) и вводили путем принудительного перорального введения в дозе 30 мг/кг. Через 1 час после перорального введения мышей снова помещали на стержень, ускоренный от 4 об./мин. до 40 об./мин. в течение 5 минут и задержку до падения со стержня записывали в течение 200 секунд. Задержку до падения для группы с введением соединения рассчитывали в виде относительного значения относительно среднего значения задержки до падения для группы с введением растворителя.

В этом тесте показатель нарушения координации движений для соединений из примеров 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 50, 52, 53, 54 и 56 составлял 25% или меньше.

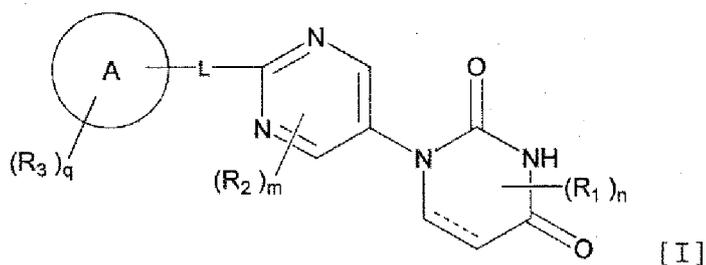
[Промышленная применимость]

[0112]

Таким образом, поскольку соединение по настоящему изобретению проявляет противосудорожное действие во всех случаях в нескольких животных моделях, используемых для оценки противоэпилептических лекарственных средств, оно применимо в качестве противоэпилептического лекарственного средства с широким спектром применения (соединение для предупреждения и/или лечения припадка при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние)). Более того, соединение по настоящему изобретению является пригодным в качестве соединения для диагностики заболевания, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой [I]:



где кольцо A представляет собой фенил, нафтил или пиридил;

R_1 представляет собой низший алкил;

R_2 представляет собой $-O-$ низший алкил;

R_3 представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил, необязательно замещенный галогеном, $-O-$ низший алкил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном, $-S-$ низший алкил, необязательно замещенный галогеном, фенилом, пентафтортио, $-CN$, $-O-$ бензилом или $-Si-$ низший моно-, ди- или триалкил, где ди- или триалкил может быть представлен одинаковыми или различными алкилами;

L представляет собой связь, низший алкилен, $-O-$ или $-S-$;

каждый из m и n равняется 0 или 1;

q равняется 0, 1 или 2, и если q равняется 2, каждый R_3 независимо представляет собой одинаковый или отличный заместитель; и



представляет собой одинарную или двойную связь,

или его соль.

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

кольцо A представляет собой фенил,

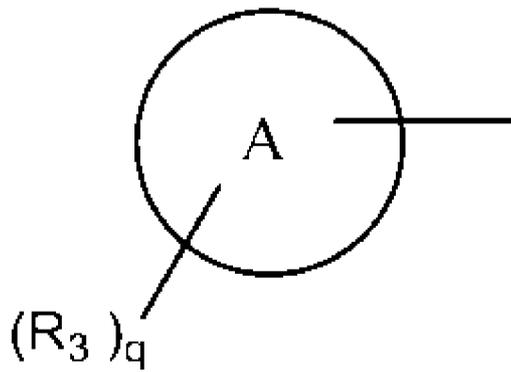
L представляет собой $-O-$, и

n равняется 0.

3. Соединение или его соль по п. 1 или п. 2, где m равняется 0.

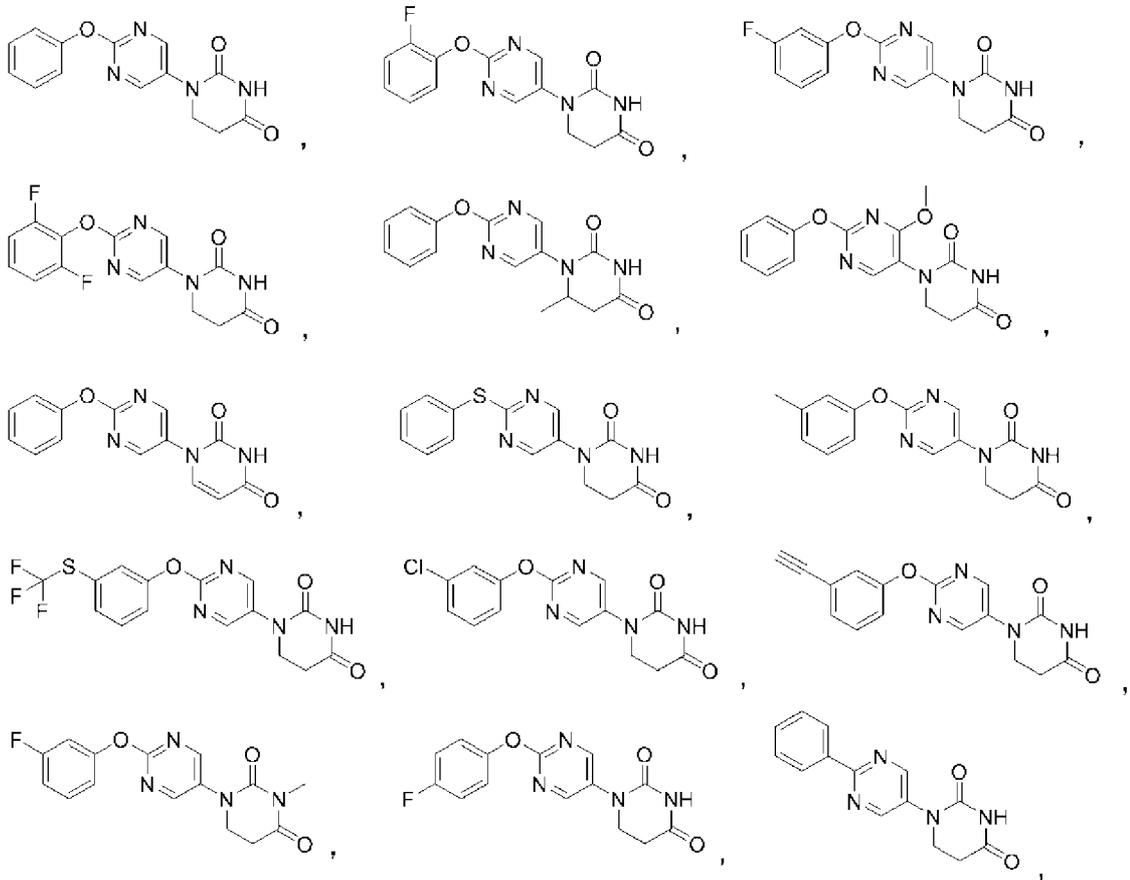
4. Соединение или его соль по любому из пп. 1–3, где R_3 представляет собой галоген, низший алкинил, низший алкил или $-S-$ низший алкил, необязательно замещенные галогеном.

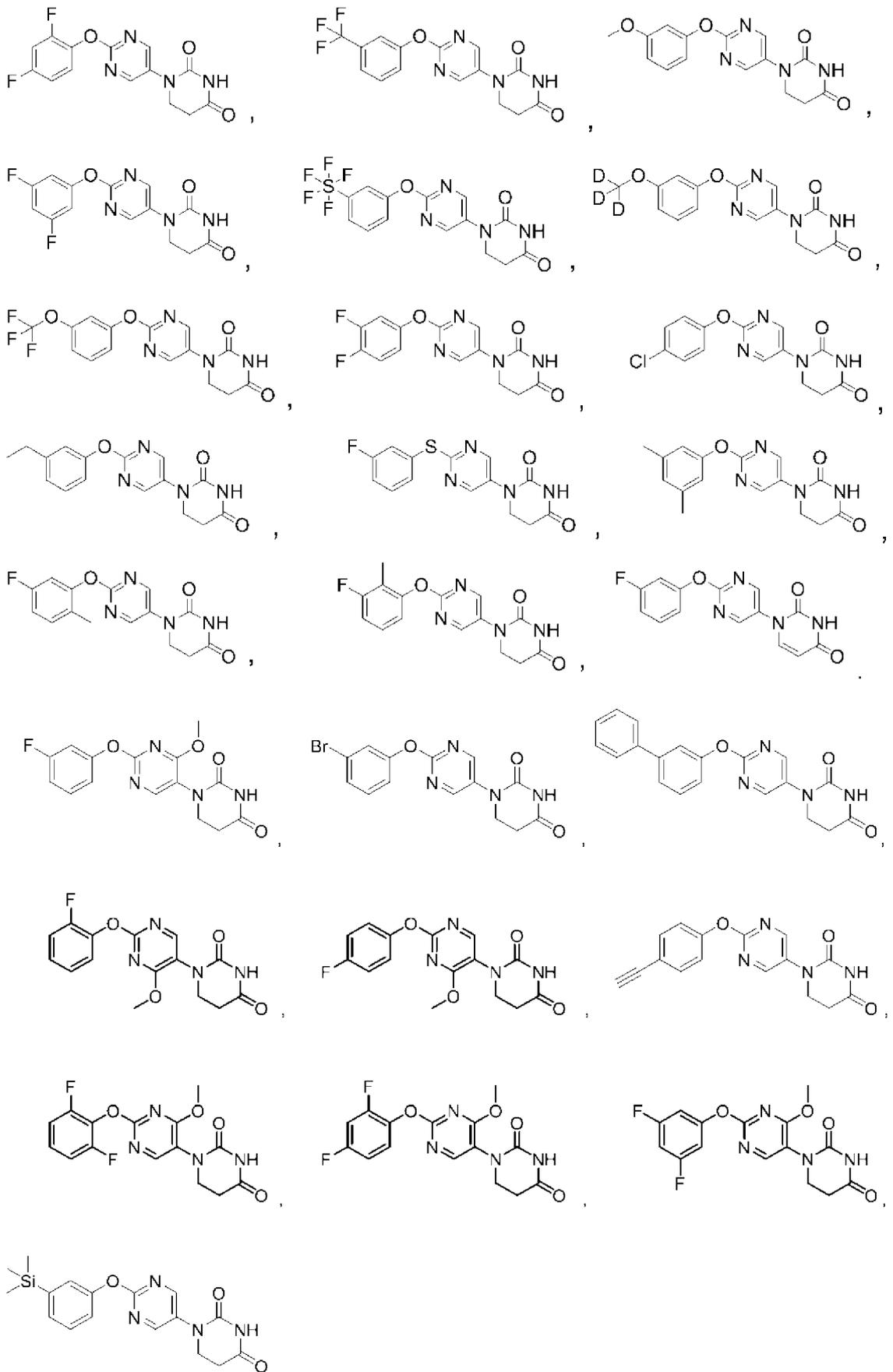
5. Соединение или его соль по любому из пп. 1–4, где



представляет собой фенил, моногалогенфенил, дигалогенфенил, низший моноалкилфенил или низший моноалкилфенил или фенил, замещенный одним галогеном и одной низшей алкильной группой.

6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:





или его соль.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по любому из пп. 1–6 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель или

вспомогательное вещество.

8. Средство для терапии, предупреждения и/или диагностики припадков при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащее соединение или его соль по любому из пп. 1–6 в качестве активного ингредиента.

9. Фармацевтическая композиция для терапии, предупреждения и/или диагностики припадков при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), содержащая соединение или его соль по любому из пп. 1–6 в качестве активного ингредиента.

10. Способ лечения, предупреждения и/или диагностики припадков при заболеваниях, предусматривающих эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние), который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его соли по любому из пп. 1–6.

11. Соединение или его соль по любому из пп. 1–6 для применения в лечении, предупреждении и/или диагностике припадков при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

12. Применение соединения или его соли по любому из пп. 1–6 в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или диагностики припадков при заболевании, предусматривающем эпилептический припадок или судорожный припадок (в том числе припадок с множественной лекарственной устойчивостью, припадок, не поддающийся лечению, острый симптоматический припадок, фебрильный припадок и эпилептическое состояние).

По доверенности