

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091403 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.14

(51) Int. Cl. *C07D 513/04* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.12.04

---

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСО-1-ПИРРОЛИДИНИЛИМИДАЗОТИАДИАЗОЛА

---

(31) 17206684.7

(32) 2017.12.12

(33) EP

(86) PCT/EP2018/083498

(87) WO 2019/115292 2019.06.20

(71) Заявитель:  
ЮСБ БАЙОФАРМА СРЛ (BE)

(72) Изобретатель:

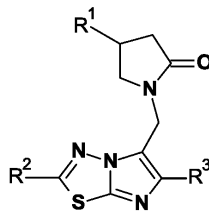
Провен Лоран, Шантё Юг (BE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

---

(57) В заявке описаны производные 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиазола, способы их получения, содержащие их фармацевтические композиции и их применение в качестве лекарственных средств.



(I)

202091403  
A1

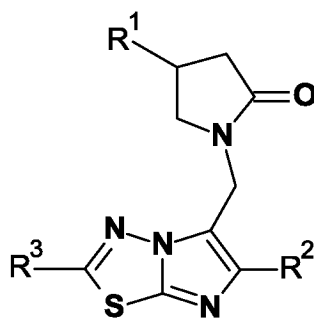
202091403  
A1

## ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСО-1-ПИРРОЛИДИНИЛИМИДАЗОТИАДИАЗОЛА

## 5 ВВЕДЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к производным 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиазола, способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве лекарственных средств.

10 В WO 2011/047860 раскрыты производные 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиазола, следующей формулы А:



А

в которой:

$R^1$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом

15 галогена;

$R^2$  обозначает галоген или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одним атомом галогена; и

$R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одной гидроксигруппой или алкоксигруппой.

20 Постоянное затруднение при борьбе с припадками возникает в случае таких пациентов, которые не реагируют или реагируют лишь в недостаточной мере на имеющиеся в настоящее время средства лечения. Такие пациенты считаются невосприимчивыми к лечению и это представляют собой существенное затруднение для медицинского сообщества. По оценкам примерно 30%

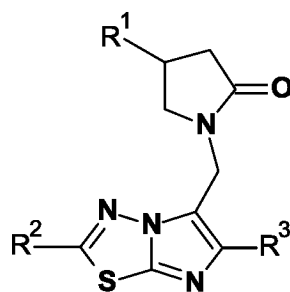
25 страдающих эпилепсией пациентов классифицированы, как невосприимчивые к

лечению. Поэтому необходимо разработать новые лекарственные средства, которые специально предназначены для этой группы пациентов.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предназначены для применения в качестве лекарственного средства для лечения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности стойких припадков.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым производным 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиазола, описываемым формулой (I), их геометрическим изомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, изотопам и смесям, или их фармацевтически приемлемым солям,

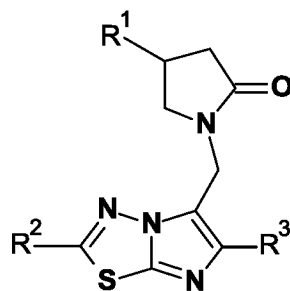


(I)

Другие объекты настоящего изобретения станут понятны из подробного описания.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производным 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиазола формулы (I),



(I)

в которой

R<sup>1</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов;

$R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одной гидроксигруппой или алкоксигруппой;

$R^3$  обозначает метил (включая  $-CD_3$ ).

5 Термин " $C_1$ - $C_4$ -алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Примерами этого термина являются такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил. " $C_1$ - $C_4$ -Алкильные" группы могут содержать один или большее количество заместителей, выбранных группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу или алкоксигруппу.

10 Термин "гидроксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы  $-OH$ .

Термин "алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу  $-O-R$ , в которой  $R$  включает " $C_1$ - $C_4$ -алкил", определенный выше в настоящем изобретении.

15 Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении означает атомы фтора, хлора, брома и йода, предпочтительно фтора и хлора.

В объем настоящего изобретения также входят таутомеры, геометрические изомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, изотопы и смеси, и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Так, например, в формуле (I) любой фрагмент, обозначенный, как "H", может представлять собой водород или его  
20 изотопы, дейтерий или тритий.

Обычно  $R^1$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает незамещенный  $C_1$ - $C_4$ -  
25 алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает н-пропил. Во втором воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает изобутил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный одним или большим количеством атомов галогенов. В первом воплощении этого  
30 варианта осуществления  $R^1$  обозначает 2,2-дифторпропил. Во втором воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает 2-хлор-2,2-

дифторэтил. В третьем воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает 2,2-дифторэтил. В четвертом воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает 2,2,2-трифторэтил. В пятом воплощении этого варианта осуществления  $R^1$  обозначает 2-фторэтил.

5 В предпочтительном варианте осуществления  $R^1$  обозначает изобутил, н-пропил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил или 2-фторэтил.

В другом предпочтительном варианте осуществления  $R^1$  обозначает изобутил, н-пропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил.

10 В предпочтительном варианте осуществления  $R^1$  обозначает н-пропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил.

Обычно  $R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одной гидроксигруппой или алкоксигруппой.

15 В одном варианте осуществления  $R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одной гидроксигруппой. В одном воплощении этого варианта осуществления  $R^2$  обозначает гидроксиметил.

В другом варианте осуществления  $R^2$  обозначает  $C_1$ - $C_4$ -алкил, замещенный по меньшей мере одной метоксигруппой. В первом воплощении этого варианта осуществления  $R^2$  обозначает метоксиметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления  $R^2$  обозначает  $CD_3O-CH_2-$ . В третьем воплощении этого варианта осуществления  $R^2$  обозначает  $CH_3O-CD_2-$ . В четвертом воплощении этого варианта осуществления  $R^2$  обозначает  $CD_3O-CD_2-$ .

20 В другом предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  обозначает гидроксиметил, метоксиметил,  $CD_3O-CH_2-$ ,  $CH_3O-CD_2-$  или  $CD_3O-CD_2-$ .

В предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  обозначает метоксиметил,  $CD_3O-CH_2-$ ,  $CH_3O-CD_2-$  или  $CD_3O-CD_2-$ .

В предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  обозначает метоксиметил.

30 Обычно  $R^3$  обозначает метил. В одном варианте осуществления  $R^3$  обозначает  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления  $R^3$  обозначает  $-CD_3$ .

В другом предпочтительном варианте осуществления соединениями формулы (I) являются такие, в которых:

- R<sup>1</sup> обозначает н-пропильный, 2-хлор-2,2-дифторэтильный, 2,2-дифторпропильный или 2,2,2-трифторэтильный фрагмент;
- 5 • R<sup>2</sup> обозначает гидроксиметил, метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-; и
- R<sup>3</sup> обозначает -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

В другом предпочтительном конкретном варианте осуществления соединениями формулы (I) являются такие, в которых:

- 10 • R<sup>1</sup> обозначает н-пропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил;
- R<sup>2</sup> обозначает метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-; и
- R<sup>3</sup> обозначает -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

Конкретными соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются такие, которые выбраны из группы, состоящей из следующих:

- 15 • (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;
- (4S)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;
- 20 • (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
- (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он;
- (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- 25 • (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;
- 30 • (4R)-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он; и

- (4S)-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются полезными для лечения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности для  
5 лечения стойких припадков.

В следующих абзацах приведены определения различных химических фрагментов, входящих в состав соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и они одинаково применимы во всем описании и формуле изобретения, если в других определениях явно не приведено более широкое  
10 определение.

"Фармацевтически приемлемые соли", предлагаемые в настоящем изобретении, включают терапевтически активные, нетоксичные соли с кислотами или основаниями, которые могут образовать соединения формулы (I).

Соль присоединения с кислотой соединения формулы (I), которое  
15 находится в свободной форме в виде основания, можно получить путем обработки свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например, галогенводородная, такая как хлористоводородная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т. п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, трифторуксусная,  
20 гидроксуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламиновая, салициловая, п-аминосалициловая, памоевая и т. п.

Соединения формулы (I), содержащие кислые протоны, можно превратить в  
25 их терапевтически активные нетоксичные соли присоединения с основаниями, например, соли с металлом или амином, путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие соли с основаниями включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния,  
30 кальция и т. п., соли с органическими основаниями, например, соли с N-метил-D-глюкамином, гидрабамином, и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т. п.

С другой стороны, указанные соли можно превратить в свободные формы путем обработки подходящим основанием или кислотой.

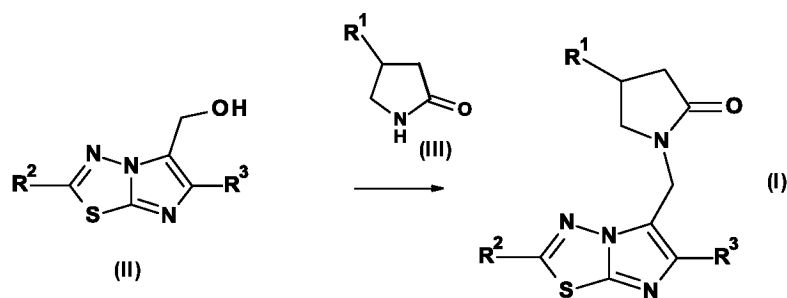
Соединения формулы (I) и их соли могут находиться в форме сольвата, который входит в объем настоящего изобретения. Такие сольваты включают например, гидраты, алкоголяты и т. п.

Соединения формулы (I) и/или промежуточные продукты, используемых для их получения, в своей структуре могут содержать по меньшей мере один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может находиться в R- или S-конфигурации, указанные обозначения R и S используют в соответствии с правилами, описанными в публикации Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30. Настоящее изобретение также относится ко всем стереоизомерным формам, таким как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы (I) или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров). В настоящем изобретении указание на соединение или соединения включает указание на соединение во всех его возможных изомерных формах и их смеси, если специально не указана конкретная изомерная форма. Выражение "энантиомерно чистые" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые характеризуются энантиомерным избытком (ЭИ), превышающим 95%.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в различных полиморфных формах. Хотя это явно не указано в приведенной выше формуле, такие формы входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам, аналогичным обычным методикам, известным специалисту в области синтетической органической химии.

В одном варианте осуществления соединения, описываемые общей формулой (I), можно получить по реакции соединения формулы (II) с пирролидоном формулы (III) в соответствии с приведенной ниже схемой,

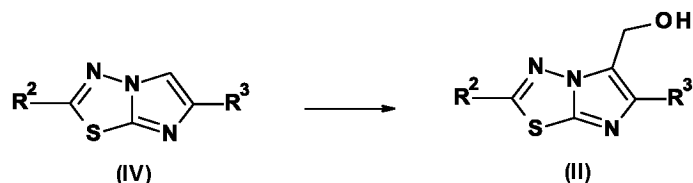




где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  обладают такими же значениями, как определенные выше для соединений формулы (I).

Эту реакцию можно провести с использованием кислоты, такой как *p*-толуолсульфоновая кислота, в апротонном растворителе, таком как сульфолан, при высокой температуре.

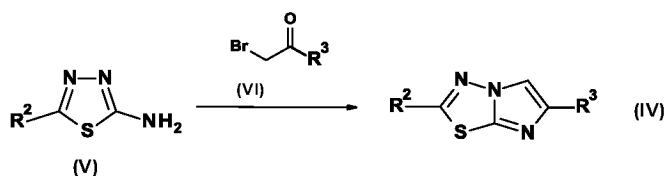
Соединения формулы (II) можно получить путем гидроксиметилирования соединения формулы (IV) в соответствии с приведенной ниже схемой,



где  $R^2$  и  $R^3$  обладают такими же значениями, как определенные выше для соединений формулы (I).

Эту реакцию можно провести с использованием формилирующего реагента, такого как параформальдегид, в кислой среде в полярном растворителе, таком как диоксан, при 100°C или по любой другой методике, известной специалисту в данной области техники.

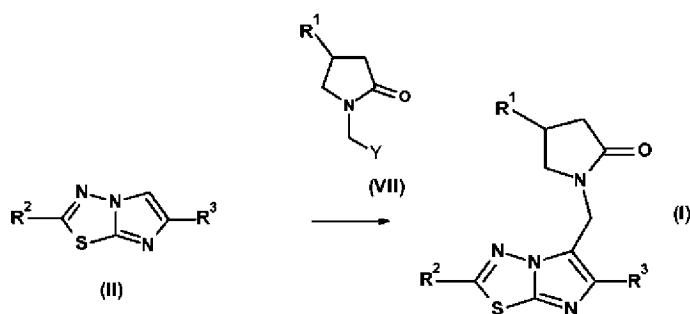
Соединения формулы (IV) можно синтезировать по реакции соединения формулы (V) с бромсодержащим производным формулы (VI) в соответствии с приведенной ниже схемой,



где  $R^2$  и  $R^3$  обладают такими же значениями, как определенные выше для соединений формулы (I).

Эту реакцию можно провести по методикам, описанным в литературе, или известным специалисту в данной области техники.

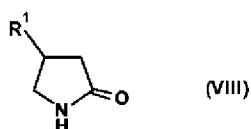
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) можно синтезировать по реакции типа реакции Фриделя-Крафтса соединения формулы (IV) с пирролидоном формулы (VII) в соответствии с приведенной ниже схемой,



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  обладают такими же значениями, как определенные выше для соединений формулы (I).

Эту реакцию можно провести с использованием пирролидонов формулы (VII), содержащих отщепляющуюся группу (Y), такую как атом хлора или п-толуолсульфонильная группа, в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка или хлорид железа(III), в полярном растворителе, таком как сульфолан или диоксан, при температурах, находящихся в диапазоне 100-120°C, или по любой методике, описанной в литературе, или известной специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (VII) можно получить из соответствующих пирролидонов формулы (VIII) по методикам, описанным в заявке на патент РСТ WO 2006/128693, или по любой другой методике, известной специалисту в данной области техники.



Синтез соединений формулы (VIII) можно провести по методикам, описанным в литературе, или известным специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (V) и формулы (VI) имеются в продаже или их можно синтезировать по любой методике, известной специалисту в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются полезными для лечения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности стойких припадков.

Поэтому в другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), определенной выше, или к его

фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

В одном воплощении этого варианта осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенной выше, или к его  
5 фармацевтически приемлемой соли, предназначенной для применения для лечения и/или предупреждения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности стойких припадков.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), определенной выше, или его  
10 фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности для лечения стойких припадков.

Припадки можно определить, как стойкие, если при лечении имеющимися в  
15 настоящее время двумя или большим количеством противоэпилептических лекарственных средств, использующихся при максимально допустимых дозах, не удастся обеспечить пациенту отсутствие припадков в течение 12 месяцев или дольше. Международная лига по борьбе с эпилепсией (МЛБЭ) определила эпилепсию, резистентную по отношению к лекарственным средствам, как такую,  
20 при которой наблюдается "неспособность подходящих наборов двух переносимых и соответствующим образом выбранных и использующихся ПЭС (противоэпилептические лекарственное средство) (в виде монотерапии или комбинации) обеспечить продолжительное отсутствие припадков".

Способы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают введение  
25 млекопитающему (предпочтительно человеку), страдающему от указанных выше патологических состояний или нарушений, соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в количестве, достаточном для облегчения протекания или предупреждения нарушения или патологического состояния.

Поэтому в объем настоящего изобретения также входит способ лечения  
30 и/или предупреждения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности стойких припадков, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Соединение удобно вводить в любой подходящей разовой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь только ею, содержащую от 1 до 2000 мг, предпочтительно от 1 до 1000 мг, более предпочтительно от 1 до 500 мг активного ингредиента в разовой дозированной форме.

5 Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении включает излечивающее лечение и профилактическое лечение.

"Излечивающее" означает эффективное для устранения текущего симптоматического приступа нарушения или патологического состояния.

10 "Профилактическое" означает предупреждающее возникновение или рецидив нарушения или патологического состояния.

Термин "эпилепсия" при использовании в настоящем изобретении означает хроническое неврологическое патологическое состояние, характеризующееся неспровоцированными, периодическими эпилептическими припадками. Эпилептический припадок представляет собой проявление аномального и избыточного синхронизированного разряда группы нейронов головного мозга; его клинические проявления являются внезапными и временными. Термин "эпилепсия" при использовании в настоящем изобретении также может означать нарушение функции головного мозга, характеризующееся периодическим возникновением припадков. Припадки могут являться "неэпилептическими", если они возникают при нормальном состоянии головного мозга при таких патологических состояниях, как лихорадка или воздействие токсинов, или "эпилептическими", если они возникают без явной причины.

25 Термин "припадок" при использовании в настоящем изобретении означает временное изменение поведения вследствие разупорядоченного, синхронного и ритмичного разряда групп нейронов головного мозга.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) в эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

30 Активность при любом из указанных выше показаний, разумеется, можно определить путем проведения соответствующих клинических исследований по методикам, известным специалисту в соответствующей области техники, применительно к конкретному показанию и/или при проведении общих клинических исследований.

Для лечения заболеваний соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в эффективной суточной дозе и вводить в форме фармацевтической композиции.

Поэтому в другом варианте осуществления настоящее изобретение  
5 относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Для приготовления фармацевтической композиции, предлагаемой в  
настоящем изобретении, одно или большее количество соединений формулы (I)  
10 или их фармацевтически приемлемых солей тщательно смешивают с фармацевтическим разбавителем или носителем по обычным фармацевтическим методикам приготовления смесей, известным опытным специалистам-практикам.

Подходящие разбавители и носители могут находиться в самых различных формах в зависимости от необходимого пути введения, например, перорального,  
15 ректального, парентерального или назального.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно, например, вводить перорально, парентерально, т. е. внутривенно, внутримышечно или подкожно, внутриоболочечно, чрескожно (пластырь), путем ингаляции или назально.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения,  
20 могут быть твердыми или жидкими и могут, например, находиться в форме таблеток, пилюль, драже, желатиновых капсул, растворов, сиропов, жевательных резинок и т. п.

Для этого активный ингредиент можно смешать с инертным разбавителем  
25 или нетоксичным фармацевтически приемлемым носителем, таким как крахмал или лактоза. Эти фармацевтические композиции также необязательно могут содержать связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, агент, придающий  
30 скользкость, такое как коллоидный диоксид кремния, подсластитель, такой как сахароза или сахарин, или окрашивающие агенты, или вкусовую добавку, такую как экстракт мяты перечной или метилсалицилат.

В объем настоящего изобретения также входят композиции, которые могут высвободить активное вещество регулируемым образом.

5 Фармацевтические композиции, которые можно использовать для парентерального введения, находятся в обычной форме, такой как водные или масляные растворы или суспензии, обычно содержащиеся в ампулах, одноразовых шприцах, стеклянных или пластмассовых флаконах или контейнерах для вливания.

10 В дополнение к активному ингредиенту эти растворы или суспензии также необязательно могут содержать стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители, бактерицидные средства, такие как бензиловый спирт, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия, хелатные реагенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования осмоляльности, такие как хлорид натрия или декстроза.

Эти фармацевтические формы готовят по методикам, которые стандартным образом используются фармацевтами.

20 Содержание активного ингредиента в фармацевтических композициях может находиться в широком диапазоне концентраций и зависит от множества факторов, таких как пол, возраст и состояние здоровья пациента, а также от методики введения. Это количество соединения формулы (I) в композициях, предназначенных для перорального введения, составляет не менее 0,5 мас.% и может достигать 80 мас.% в пересчете на полную массу композиции.

25 Согласно настоящему изобретению также было установлено, что соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить по отдельности или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами. Неограничивающими примерами таких дополнительных соединений, которые можно указать для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются противовирусные средства, антиспастические средства (например, баклофен), противорвотные средства, противоманиакальные стабилизирующие настроение средства, анальгетики (например, аспирин, ибупрофен,

30

парацетамол), наркотические анальгетики, анестетики местного действия, опиоидные анальгетики, соли лития, антидепрессанты (например, миансерин, флуоксетин, тразодон), трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, дезипрамин), противосудорожные средства (например, вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин), антипсихотические средства (например, 5 рисперидон, галоперидол), нейролептики, бензодиазепины (например, диазепам, клоназепам), фенотиазины (например, хлорпромазин), блокаторы кальциевых каналов, амфетамин, клонидин, лидокаин, мексилетин, капсаицин, кофеин, кветиапин, антагонисты серотонина,  $\beta$ -блокаторы, противоаритмические 10 средства, триптаны, производные продуктов, полученных из спорыньи, и амантадин.

В случае композиций, предназначенных для перорального введения, суточная доза соединений формулы (I) находится в диапазоне от 1 до 2000 мг соединений формулы (I). Предпочтительно, если она находится в диапазоне от 1 до 15 до 1000 мг соединений формулы (I), наиболее предпочтительно от 1 до 500 мг.

В композициях, предназначенных для парентерального введения, количество содержащегося соединения формулы (I) составляет не менее 0,5 мас.% и может достигать 33 мас.% в пересчете на полную массу композиции. Для предпочтительных композиций, предназначенных для парентерального 20 введения, разовая доза соединений формулы (I) находится в диапазоне, составляющем от 1 до 2000 мг.

Суточная доза соединения формулы (I) может находиться в широких пределах и обычно находится в диапазоне от 1 до 2000 мг, предпочтительно от 1 до 1000 мг. Однако следует понимать, что по решению врача конкретные дозы 25 можно менять в соответствии с конкретными случаями в зависимости от индивидуальных требований.

Соединения, связывающие белки SV2, предлагаемые в настоящем изобретении, и их меченые производные могут являться применимыми в качестве стандартов и реагентов для исследования способности исследуемых 30 соединений (например, возможных лекарственных средств) связываться с белками SV2.

Меченые производные лигандов белков SV2, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут являться применимыми в качестве радиоактивных

индикаторов для визуализации с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Поэтому настоящее изобретение также относится к меченым лигандам в качестве средства для скрининга химических соединений с целью обнаружения возможных фармацевтических средств, в частности, предназначенных для лечения и предупреждения патологических состояний, указанных в настоящем изобретении, на основании более эффективного связывания с белками SV2, для локализации белков SV2 в тканях и для характеристики очищенных белков SV2. Белки SV2 включают SV2A, SV2B и SV2C, причем SV2A является центром связывания для противоэпилептического лекарственного средства, леветирацетама и его аналогов. Изоформы SV2, SV2A, SV2B или SV2C, можно извлечь из тканей, в особенности, из головного мозга, млекопитающих любых видов, включая человека, крысу или мышь. Альтернативно, изоформами могут являться клонированные варианты любых видов млекопитающих, включая человека, крысу и мышь, гетерологично экспрессированные и используемые для исследований. Методика скрининга включает обработку мембран головного мозга, таких как мембран головного мозга млекопитающего или человека, или линии клеток, стабильно экспрессирующих белки SV2 или их фрагменты, в особенности, SV2A и SV2C, но включая SV2B, исследуемым средством и инкубирование мембран или белков, или фрагментов, и средства с меченым соединением формулы (I). Методика дополнительно включает определение того ингибирует ли исследуемое средство связывание соединения формулы (I) с белком, и с помощью этого идентификацию компонентов связывания для этого белка. Таким образом, скрининговые исследования обеспечивают возможность идентификации новых лекарственных средств или соединений, которые взаимодействуют с белками SV2. Настоящее изобретение также относится к фотоактивируемым лигандам белков SV2.

Меченые лиганды также можно использовать в качестве средств для изучения конформационного состояния белков SV2 после солюбилизации, очистки и хроматографии. Меченые лиганды можно получить путем прямого и непрямого введения метки. Примеры подходящих меток включают



радиоактивную метку, такую как  $^3\text{H}$ , флуоресцентную метку, фермент, европий, биотин и другие метки, обычно используемые для исследований такого типа.

Меченые соединения формулы (I) применимы в методиках в качестве зондов в исследованиях, предназначенных для скрининга с целью обнаружения новых соединений или средств, которые связываются с белками SV2 (SV2A, SV2B и SV2C). В вариантах осуществления таких исследований можно использовать немодифицированные лиганды или их можно модифицировать разными путями; например, путем введения метки, например путем ковалентного или нековалентного связывания с фрагментом, который прямо или косвенно обеспечивает регистрируемый сигнал. В любом из этих исследований в материалы можно ввести метку прямым и непрямым образом. Возможности прямого введения метки включают введение меченых групп, таких как: радиоактивные метки, включая, но не ограничиваясь только ими, [ $^3\text{H}$ ], [ $^{14}\text{C}$ ], [ $^{32}\text{P}$ ], [ $^{35}\text{S}$ ] или [ $^{125}\text{I}$ ], ферменты, такие как пероксидаза и щелочная фосфатаза, и флуоресцентные метки, обеспечивающие возможность наблюдения за изменением интенсивности флуоресценции, смещением интервала длин волн или поляризацией флуоресценции, включая, но не ограничиваясь только ими, флуоресцеин или родамин. Возможности непрямого введения метки включают биотинилирование одного компонента с последующим связыванием с авидином, соединенным с одной из указанных выше меченых групп, или использование антител к лигандам. В случаях, если соединения необходимо присоединить к твердой подложке, соединения также могут содержать разделяющие группы или мостики. Для идентификации средств или соединений, которые конкурируют с мечеными лигандами, предлагаемыми в настоящем изобретении, за связывание с белками SV2 (в особенности, SV2A и SV2C) или взаимодействуют с ними, можно использовать интактные клетки, фрагменты клеток или мембран, содержащие SV2A или SV2C, или весь белок SV2 или его фрагмент. Средство или соединение можно инкубировать с клетками, мембранами, белком SV2 или фрагментом до инкубирования с меченым леветирацетамом или его аналогом, или его производным, одновременно с этим или после этого. В исследования можно внести изменения или их можно провести в любом доступном формате, включая высокопроизводительные скрининговые (ВПС) исследования, в которых изучают связывание леветирацетама или связывание его производных

или аналогов с белками SV2 или их фрагментами. Во многих программах скрининга лекарственных средств, в которых исследуют библиотеки соединений, желательно проведение высокопроизводительных исследований, чтобы максимально увеличить количество соединений, исследуемых в течение заданного периода времени. В таких скрининговых исследованиях можно использовать интактные клетки, фрагменты клеток или мембран, содержащие SV2, а также не содержащие клетки или не содержащие мембраны системы, например, которые можно получить из очищенных или получищенных белков. Преимуществом исследования с использованием фрагмента мембраны, содержащего SV2, или очищенных белков SV2 или пептидов является то, что обычно можно не учитывать токсичность исследуемого соединения по отношению к клеткам и/или его биологическую доступность, вместо этого исследование в основном направлено на изучение воздействия лекарственного средства на молекулярную мишень, которое может быть выражено, например, в ингибировании связывания двух молекул. Исследование можно проводить с целью обнаружения способности исследуемого средства или соединения ингибировать связывание меченого лиганда, предлагаемого в настоящем изобретении, с SV2 или фрагментом SV2, или меченого леветирацетама, или его производных или аналогов с SV2 или фрагментом белка SV2. Ингибирование образования комплекса можно определить с помощью ряда методик, таких как исследование с помощью фильтрования, исследование FlashPlates (Perkin Elmer), проксимально-сцинтилляционный анализ (СПА, GE). В случае высокопроизводительных скринингов (ВПС) проксимально-сцинтилляционный анализ, в котором используют микросферы с покрытием из биологических мембран или планшеты FlashPlates с покрытием из биологических мембран, является эффективной методикой, в которой не требуется проведения стадий выделения и промывки.

Затруднением, которое может возникнуть при разработке соединений, применимых для лечения, является способность определенных соединений (лекарственные средства - индукторы), которые можно вводить совместно с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении (лекарственные средства - объекты), индуцировать ферменты СУР450, в частности, СУР3А4/5. Индуцирование таких ферментов лекарственными средствами - индукторами

может оказывать влияние на воздействие лекарственного средства - объекта, если оно подвергается метаболизму главным образом посредством ферментов CYP450 и, в частности, посредством CYP3A4/5, при этом, вероятно, изменяется профиль его эффективности. Поэтому необходимо разработать соединения,  
5 которые обладают ограниченным метаболизмом посредством ферментов CYP3A4/5.

Вклад CYP3A4/5 в совокупный метаболизм соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали путем расчета отношения клиренса гепатоцитов человека при отсутствии и в присутствии селективного ингибитора  
10 CYP3A4/5, такого как азамулин.

По данным исследования, проводимого в соответствии с протоколом, описанным в настоящей заявке на патент, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются долей, подвергшейся метаболизму посредством CYP3A4/5 ( $F_{m,CYP3A4/5}$ ), обычно составляющей менее 40%, поэтому  
15 при их совместном введении с индукторами CYP450 сведена к минимуму вероятность возникновения лекарственных взаимодействий.

Кроме того, может являться предпочтительным, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают низким собственным клиренсом.

## 20 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Аббревиатуры/многократно использовавшиеся реагенты

Ас:	ацетил
АЦН:	ацетонитрил
Рассол:	насыщенный водный раствор хлорида натрия
25 n-Bu:	н-бутил
t-Bu:	трет-бутил
Bz:	бензоил
ОК:	объемы колонки
ДХМ:	дихлорметан
30 ДМФ:	N,N-диметилформаид
ДМСО:	диметилсульфоксид
Et:	этил
EtOH:	этанол

	Et <sub>2</sub> O:	диэтиловый эфир
	EtOAc:	этилацетат
	ч:	час(ы)
	ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
5	ЖХ:	жидкостная хроматография
	ЖХМС:	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
	MeOH:	метанол
	мин:	минута (минуты)
	MTBE:	метил-трет-бутиловый эфир
10	ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
	i-PrOH:	изопропанол
	ПТСК:	п-толуолсульфоновая кислота
	КТ:	комнатная температура
	НЖХ:	надкритическая жидкостная хроматография
15	ТГФ:	тетрагидрофуран
	ТСХ:	тонкослойная хроматография

#### Методики анализа

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота или аргона с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

Эксперименты, для которых необходимо микроволновое излучение, проводили в микроволновой печи Biotage Initiator Sixty с обновленным рабочим программным обеспечением Version 2.0. Эксперименты проводили так, чтобы установить необходимую температуру как можно быстрее (максимальная мощность излучения: 400 Вт, без наружного охлаждения). Имеющиеся в продаже растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки, включая безводные растворители, когда это являлось целесообразным (обычно продукты Sure-Seal™, выпускающиеся фирмой Aldrich Chemical Company, или AcroSeal™, выпускающиеся фирмой ACROS Organics). Обычно за протеканием реакций следили с помощью тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ или масс-спектрометрии.

Анализы с помощью ВЭЖХ проводили с использованием системы для ВЭЖХ Agilent 1100 series с колонкой Waters XBridge MS C18, 5 мкм, 150×4,6

мм. Градиентный режим являлся следующим: от 100% растворителя А (смесь вода/АЦН/раствор формиата аммония состава 85/5/10 (об./об./об.)) до 100% растворителя В (смесь вода/АЦН/раствор формиата аммония состава 5/85/10 (об./об./об.)) за 6 мин с выдерживанием при 100% В в течение 5 мин. Скорость потока устанавливали равной 8 мл/мин в течение 6 мин, затем уменьшали до 3 мл/мин за 2 мин с выдерживанием при 3 мл/мин в течение 3 мин. Деление пробы 1/25 использовали непосредственно перед источником ИАД (ионизация при атмосферном давлении). Хроматографию проводили при 45°C. Раствор формиата аммония (рН~8,5) готовили путем растворения формиата аммония (630 мг) в воде (1 л) с добавлением 30% гидроксида аммония (500 мкл).

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что при использовании разных условий анализа с помощью ЖХ можно получить разные значения времен удерживания.

Масс-спектрометрические исследования в режиме ЖХМС проводили следующим образом:

- Для проведения элюирования в щелочной среде при анализе использовали следующие условия:

Для анализа с помощью ЖХМС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой QDA Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР (ионизация электрораспылением) и UPLC Acquity Hclass с детектором с диодной матрицей (от 200 до 400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 800 m/z, в режиме положительных ионов и при элюировании в щелочной среде. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм (2,1×50 мм) для элюирования в щелочной среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием смеси вода/АЦН/формиат аммония (95/5/63 мг/л) (растворитель А) и смеси АЦН/вода/формиат аммония (95/5/63 мг/л) (растворитель В). Инжектируемый объем: 1 мкл. Полнопоточный режим в МС.

Программа в щелочной среде "4 мин"

Время (мин)	А (%)	В (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4

3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5

Программа в щелочной среде "10 мин"

Время (мин)	A (%)	B (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	0	100	0,4
5,35	0	100	0,5
7,30	0	100	0,5

5 - Для проведения элюирования в кислой среде при анализе использовали следующие условия:

Для анализа с помощью ЖХМС использовали масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой QDA Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и UPLC Acquity Hclass с детектором с диодной матрицей (от 200 до 400 нм). Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 70 до 800 m/z, в режиме положительных ионов и при элюировании в кислой среде. Разделение с использованием обращенной фазы проводили при 45°C с использованием колонки Waters Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм (2,1×50 мм) для элюирования в кислой среде. Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием смеси вода/АЦН/ТФК (трифторуксусная кислота) (95/5/0,5 мл/л) (растворитель А) и АЦН (растворитель В). Инжектируемый объем: 1 мкл. Полнопоточный режим в МС.

Программа в кислой среде "4 мин"

Время (мин)	A (%)	B (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	5	95	0,4
3,25	5	95	0,5
4	5	95	0,5

Программа в кислой среде "10 мин"

Время (мин)	A (%)	B (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	5	95	0,4
5,35	5	95	0,5
7,30	5	95	0,5

Неочищенные вещества можно очистить с помощью хроматографии с нормальной фазой, хроматографии с обращенной фазой (в кислой или щелочной среде), хирального разделения или перекристаллизации.

5 Обычную хроматографию с обращенной фазой проводили с использованием колонок с силикагелем (силикагель 100:200 меш) или колонок Puriflash®-50SINC-JP, выпускающихся фирмой Interchim.

Препаративную хроматографию с обращенной фазой проводили следующим образом:

10 - Очистка с помощью ЖХМС (щелочная среда, препаративная ЖХМС)

Очистку с помощью ЖХМС проводили с использованием масс-спектрометра с тремя квадрупольными линзами SQD или QM Waters. Этот спектрометр снабжен источником ИЭР и насосом для подачи четырех компонентов для препаративной ЖХ Waters с детектором с диодной матрицей (от 210 до 400 нм).

15 Параметры МС: Напряжение на капилляре ИЭР равно 3 кВ. Напряжение на конусе и экстракторе равно 10 В. Температура блока источника равна 120°C. Температура десольватации равна 300°C. Скорость потока газа на конусе равна 30 л/ч (азот). Скорость потока десольватирующего газа равна 650 л/ч.

20 Напряжение на умножителе равно 600 В. Сбор данных проводили в режиме полного сканирования в МС от 100 до 700 m/z, в режиме положительных ионов при элюировании в кислой среде или в щелочной среде.

Параметры ЖХ: Разделение с использованием обращенной фазы проводили при КТ с использованием колонки XBridge prep OBD C18 (5 мкм, 30×50 мм) (для элюирования в щелочной среде). Элюирование в градиентном режиме проводили с использованием воды (растворитель А), АЦН (растворитель В), 8 г/л бикарбоната аммония в воде + 500 мкл/л 30% NH<sub>4</sub>OH (растворитель С) (pH~8,5). Скорость потока в ВЭЖХ: от 35 до 60 мл/мин, инжестируемый объем: 1 мл. Отношение деления потока для МС устанавливали равным +/- 1/6000.

Время (мин)	А (%)	В (%)	С (%)	Скорость потока (мл/мин)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60

12,5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

Разделения с помощью препаративной хиральной хроматографии проводили на приборе для проведения хроматографии, использующем жидкую фазу, или на приборе для проведения надкритической жидкостной хроматографии (НЖХ) с использованием различных смесей низших спиртов и линейных, разветвленных или циклических C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-алканов при 360 мл/мин. Смеси растворителей, а также колонки описаны в отдельных методиках.

Перед проведением окончательных анализов и биологических исследований продуктов их обычно сушили в вакууме.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре ЯМР BRUKER AVANCEIII Ultrashield, 400 МГц, снабженном рабочей станцией Windows 7 Professional, использующей программное обеспечение Topspin 3.2, и широкополосным датчиком с двойным резонансом 5 мм (PABBI <sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F-BB Z-GRD Z82021/0075) или датчиком с тройным резонансом 1 мм (PATXI <sup>1</sup>H/D-<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N Z-GRD Z868301/004). Соединения исследовали в растворе в ДМСО-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub> при температуре датчика, равной 300 К, и при концентрации, равной 10 мг/мл. Прибор фиксировали на сигнал дейтерия, содержащегося в ДМСО-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Химические сдвиги приведены в част./млн в слабopольную сторону от ТМС (тетраметилсилан), использующегося в качестве внутреннего стандарта.

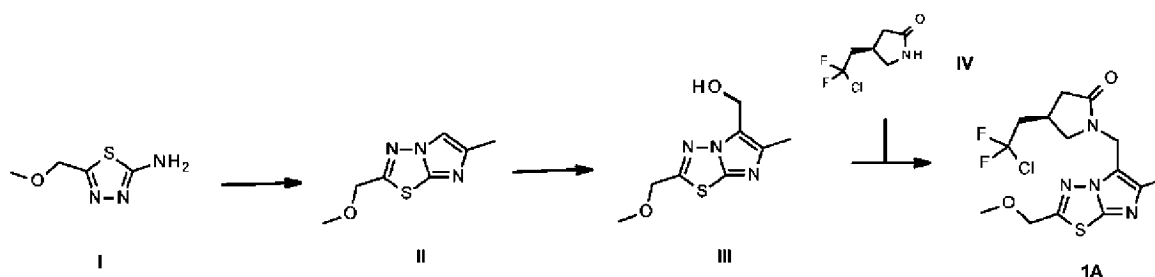
Оптическое вращение ( $[\alpha]_D$ ) исследовали с помощью поляриметра PERKIN-ELMER 341 и кюветы (l=1 дм) при концентрации, равной 10 мг/мл, при температуре, указанной в конкретных примерах, при 589 нм (натриевая лампа).

Приведенные ниже примеры показывают, как можно синтезировать соединения формулы (I). Они приведены только для иллюстративных целей и не предназначены для какого-либо ограничения настоящего изобретения и их не следует рассматривать, как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение. Для специалистов в данной области техники должно быть очевидно что возможны стандартные изменения и модификации приведенных ниже примеров без выхода за пределы сущности или объема настоящего изобретения.

Пример 1. Синтез (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-она 1А



1.1: Синтез 2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола II



К раствору 5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина I (регистрационный № CAS: 15884-86-3, WO 2011/047860, 1,0 экв., 7,0 г, 48,2 ммоль) в ДМФ (95 мл) при 100°C по каплям добавляли раствор бромацетона (1,0 экв., 4,2 мл, 46,2 ммоль, чистота 97%) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (КТ) и растворитель выпаривали досуха в высоком вакууме и получали коричневое масло. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием Biotage Isolera Four (колонка KP-SNAP, 100 г силикагеля, градиентный режим: от 0 до 10% метанола в дихлорметане, 14 ОК) и чистые фракции выпаривали досуха и получали 2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол II (5,0 г, 25,11 ммоль) в виде желтого/оранжевого твердого вещества.

Выход: 52%.

ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 184,0$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,53 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,25 (d,  $J=1,0$  Гц, 3H).

1.2: Синтез [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанола III

В герметизированной пробирке 2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол II (1,0 экв., 5,0 г, 25,1 ммоль), параформальдегид (6,0 экв., 4,50 г, 150 ммоль) и водный раствор хлористоводородной кислоты (4 н.) (2 экв., 12,55 мл, 50,2 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (12,5 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч, затем неочищенную смесь нагревали до КТ и добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  до обеспечения pH=6-7. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 раза) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и

выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием Biotage Isolera Four (колонка KP-SNAP, 100 г силикагеля, градиентный режим: от 0 до 5% метанола в дихлорметане, 12 ОК).

Чистые фракции выпаривали досуха и получали [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанол III (4,0 г, 18,57 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Выход: 74%.

ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 214,0$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  5,10 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,63 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

1.3: Синтез (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-она IA

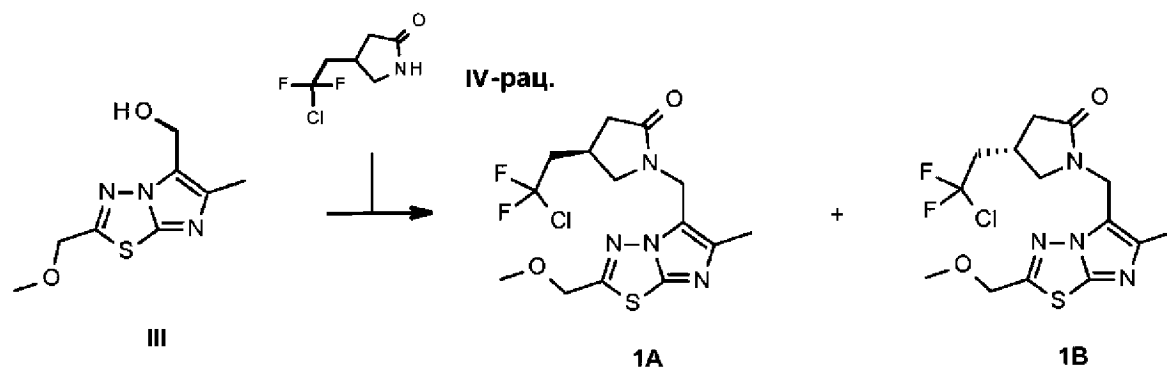
К смеси [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанола III (1,0 экв., 3,65 г, 17,1 ммоль) и (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)пирролидин-2-она IV (регистрационный № CAS: 1294000-89-7, WO 2011/047860, 1,2 экв., 4,14 г, 20,5 ммоль) в сульфолане (86 мл), добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,0 экв., 3,3 г, 17,1 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и водный слой экстрагировали с помощью МТБЭ (4 раза). Объединенный органический слой промывали рассолом (4 раза), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной НЖХ (Phenomenex  $\text{SiO}_2$  бета, 10 мкм, D=5 см, L=34 см, 300 г, градиентный режим,  $\text{CO}_2$ /от 1 до 40% соразтворителя MeOH, 150 бар, 360 мл/мин) и получали (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он (2,32 г, 6,12 ммоль) в виде коричневого масла.

Выход: 36%.

ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 379,1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,05 (dd, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,42 (dd, J=16,4, 8,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (dd, J=16,4, 8,6 Гц, 1H).

(4S)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 1В получали по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанола III (1,0 экв., 700 мг, 3,3 ммоль) и рацемического 4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)пирролидин-2-она IV-рац. (регистрационный № CAS: 1294000-88-6, WO 2011/047860, 720 мг, 3,9 ммоль).



Полученную неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием Biotage Isolera Four (колонка C18, SNAP, 60 г, градиентный режим: от 5 до 95% ацетонитрила в воде, 15 ОК). Чистые фракции выпаривали досуха и получали желтое масло (650 мг), которое повторно очищали с помощью ахиральной НЖХ (DIOL, 5 мкм, D=5 см, L=25 см, 300 г, 5% соразтворителя метанола) и получали прозрачное желтое масло (220 мг). Затем смесь энантиомеров очищали с помощью хиральной хроматографии с обращенной фазой (AS, 50×265, 5 мкм, 300 г, EtOH/гептан, 50/50, 100 мл/мин, 35°C) и получали (4S)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 1В (второй элюирующийся пик, время удерживания=18 мин, 83 мг, 0,217 ммоль) в виде прозрачного масла.

Выход: 6,6%.

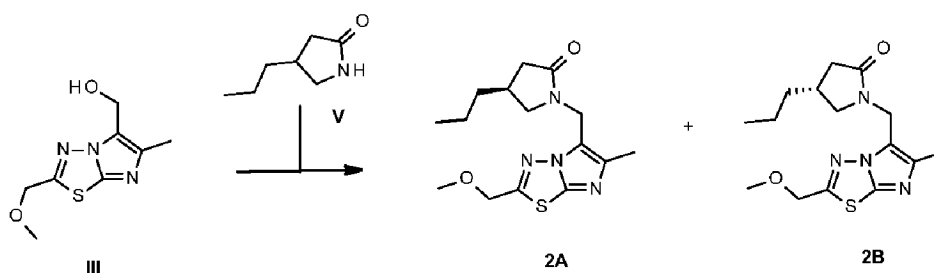
ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 379$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,44 (dd,  $J=9,5, 7,7$  Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,05 (dd,  $J=9,4, 7,5$  Гц, 1H), 2,63 (ttt,  $J=13,7, 8,2, 4,4$  Гц, 3H), 2,42 (dd,  $J=16,4, 8,2$  Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (dd,  $J=16,4, 8,7$  Гц, 1H).

Хиральная ВЭЖХ (AS, EtOH/гептан, 50/50, 30°C, 1,5 мл/мин): 1A: 2,01 мин; 1B: 3,02 мин.

Пример 2. Синтез (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она 2A и (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она 2B

5 2.1: Синтез (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол 5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она 2A и (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-она 2B.



10 К смеси [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанола III (1,0 экв., 200 мг, 0,94 ммоль) и 4-пропилпирролидин-2-она V (регистрационный № CAS: 89895-19-2, 1,8 экв., 214 мг, 1,68 ммоль) в сульфолане (4,7 мл), добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,0 экв., 178 мг, 0,94 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь

15 охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (щелочная среда) и получали бежевое твердое вещество (130 мг), которое второй раз очищали с помощью ахиральной НЖХ (Princeton, 2-этилпиридин, 5 мкм, SiO<sub>2</sub>, 5 см-200г, градиентный режим, CO<sub>2</sub>/от 1 до 40% соразворителя MeOH, 150 бар, 360

20 мл/мин) и получали искомое соединение в виде коричневого масла (93 мг). Два энантиомера разделяли с помощью хиральной НЖХ (AD, 50×279 мм, CO<sub>2</sub>/10% соразворителя MeOH, 360 мл/мин, 30°C) и получали (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он 2A (31 мг, 0,096 ммоль) и (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-

25 b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он 2B (26 мг, 0,081 ммоль) в виде коричневых масел. Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединений 2A и 2B однозначно определяли путем сопоставления значений альфа-D со значением для аутентичного образца соединения 2B,

синтезированного по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества (4R)-4-пропилпирролидона (регистрационный № CAS: 930123-37-8; WO 2007031263).

Рассчитанные выходы: 10 и 9%.

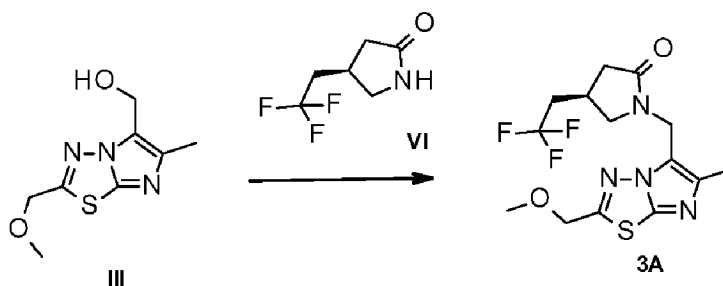
5 ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 323,1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  4,78 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,45-3,32 (m, 4H), 2,85 (dd,  $J=9,3, 6,9$  Гц, 1H), 2,37 (dd,  $J=16,4, 8,7$  Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (dd,  $J=16,3, 7,5$  Гц, 1H), 1,35-1,11 (m, 5H), 0,82 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Альфа-D (2В, MeOH, 10 мг/мл, 29°C) = +13,8.

10 Пример 3. Синтез (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она 3А

3.1: Синтез (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она 3А



15 К смеси [2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метанола III (1,0 экв., 100 мг, 0,47 ммоль) и (4R)-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она VI (регистрационный № CAS: 1294001-34-5, WO 2011/47860, 1,8 экв., 141 мг, 0,84 ммоль) в сульфолане (2,3 мл), добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,0 экв., 90 мг, 0,47 ммоль) и смесь

20 перемешивали при 110°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (щелочная среда) и получали бежевое твердое вещество (125 мг), которое второй раз очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с

25 обращенной фазой (KROMASIL-Eternity XT C18, 10 мкм, градиентный режим: АЦН/Н<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH, от 30/70/0,1 до 60/40/0,1). Чистые фракции выпаривали досуха и получали (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-

b)[1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он 3А (69 мг, 0,19 ммоль) в виде коричневого масла.

Выход: 41%.

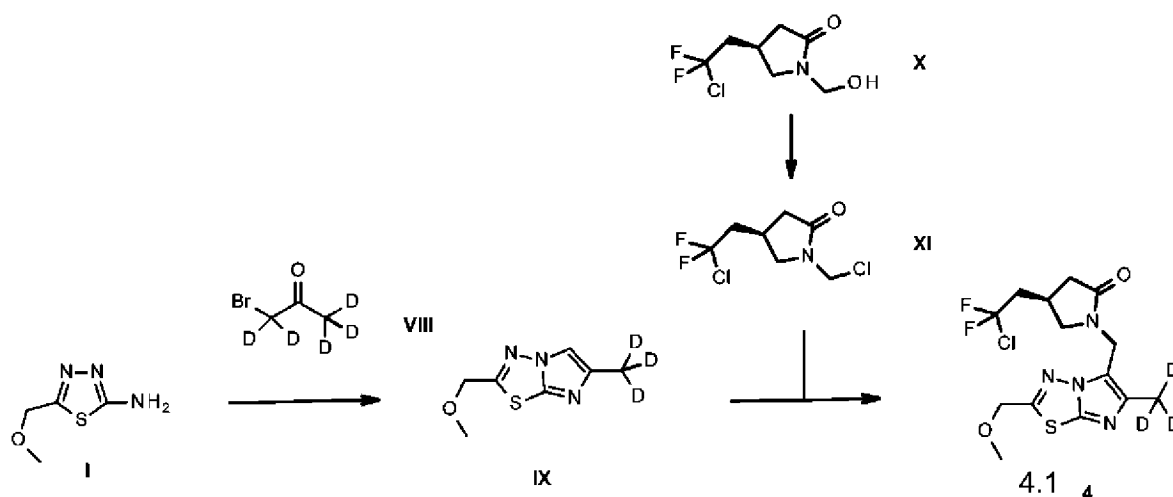
ЖХ/МС:  $[M+H]^+ = 363,1$ .

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  4,78 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,03 (dd,  $J=9,4, 7,6$  Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (dd,  $J=16,3, 8,8$  Гц, 1H).

(4S)-1-[[2-(Метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он 3В получали по такой же методике с использованием в качестве исходного вещества (4S)-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она VII. Выход: 32%.

Пример 4. (4R)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 4

4.1: Синтез 1-бром-1,1,3,3,3-пентадейтериопропан-2-она VIII



К смеси 1,1,1,3,3,3-гексадейтериопропан-2-она (1,0 экв., 1,5 г, 23,0 ммоль) в метаноле (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли бром (1,0 экв., 1,2 мл, 23,0 ммоль) и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 раза) и объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха (при  $20^\circ\text{C}$ ) и получали 1-бром-1,1,3,3,3-пентадейтериопропан-2-он (2,16 г, 15,25 ммоль, выход 65%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без обработки, без дополнительного анализа и очистки.

20

4.2: Синтез 2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола IX

К раствору 5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина I (1,0 экв., 8,0 г, 55,1 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 100°C по каплям добавляли раствор 1-бром-1,1,3,3,3-пентадейтериопропан-2-она VIII (1,05 экв., 8,22 г, 57,9 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч и 30 мин. Затем смесь охлаждали до КТ, добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и растворитель выпаривали досуха. Затем полученное неочищенное вещество разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали и фильтрат выпаривали досуха и получали коричневое масло (9,5 г). Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием Biotage Isolera Four (колонка KP-SNAP, 100 г силикагеля, градиентный режим: от 0 до 10% метанола в дихлорметане, 14 ОК) и чистые фракции выпаривали досуха и получали 2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол IX (3,05 г, 15,6 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

Выход: 28%.

ЖХ/МС: [M+H]<sup>+</sup>=187,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

4.3: (4R)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 4

К смеси (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-(гидроксиметил)пирролидин-2-она X (регистрационный № CAS: 1294000-97-7, WO 2011/047860, 1,0 экв., 150 мг, 0,70 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (3 экв., 0,317 мл, 2,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем смесь выпаривали досуха и получали оранжевое масло, в основном содержащее (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-(хлорметил)пирролидин-2-он XI (регистрационный № CAS: 1294001-06-1, WO2011/047860, 160 мг, 0,69 ммоль, выход 98,2%), которое непосредственно использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

К раствору полученного соединения, (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-(хлорметил)пирролидин-2-она XI (1 экв., 160 мг, 0,69 ммоль), в 1,4-диоксане (3 мл) при КТ добавляли 2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-

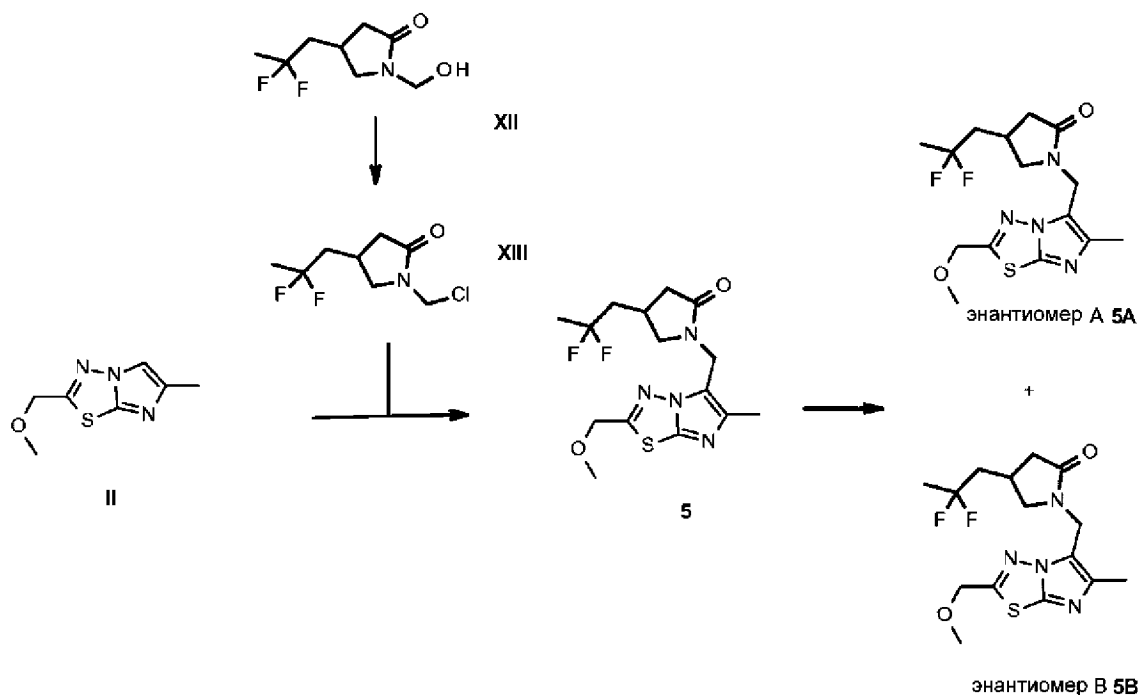
б)[1,3,4]тиадиазол IX (1,0 экв., 130 мг, 0,69 ммоль) и хлорид цинка (0,1 экв., 10 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч, затем охлаждали, фильтровали и выпаривали досуха и получали темное масло, которое очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием Biotage Isolera Four (колонка KP-SNAP, 10 г силикагеля, градиентный режим: от 0 до 10% метанола в дихлорметане, 12 ОК). Чистые фракции выпаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (KROMASIL-Eternity XT C18, 10 мкм, градиентный режим: АЦН/Н<sub>2</sub>О/НН<sub>4</sub>ОН, от 30/70/0,1 до 60/40/0,1) и получали (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 4 (71 мг, 0,18 ммоль) в виде желтого масла.

Выход: 26%.

ЖХ/МС: [M+H]<sup>+</sup>=382,8.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,44 (dd, J=9,5, 7,6 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,05 (dd, J=9,5, 7,4 Гц, 1H), 2,72-2,53 (m, 3H), 2,42 (dd, J=16,4, 8,1 Гц, 1H), 2,17 (dd, J=16,4, 8,6 Гц, 1H).

Пример 5. 4-(2,2-Дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 5А и 5В





5.1: Синтез 4-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-она 5А и 5В

К смеси 4-(2,2-дифторпропил)-1-(гидроксиметил)пирролидин-2-она XII (регистрационный № CAS: 1294000-92-2, WO 2011/047860, 1,0 экв., 250 мг, 1,3 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (3,0 экв., 260 мкл, 3,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Неочищенную смесь концентрировали досуха. К полученному желтому маслу добавляли раствор 2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола II (0,9 экв., 210 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и хлорид цинка (0,1 экв., 14 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 22 ч. Затем к смеси добавляли воду и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 раза). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха и получали желтое масло.

Желтое масло очищали с помощью ЖХ с обращенной фазой/МС в щелочной среде и получали прозрачное масло, которое повторно очищали с помощью ахиральной НЖХ (Phenomenex, SiO<sub>2</sub> бета, 10 мкм, D=5 см, L=34 см, 300 г, 10% соразтворителя MeOH) и получали чистое соединение 5 в виде рацемической смеси.

Смесь энантиомеров разделяли с помощью хиральной НЖХ (LuxCell4, 25% MeOH, 360 мл/мин, 35°C) и получали 4-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он 5А (элюировался первым, 6,28 мин, 7 мг, 0,02 ммоль, выход 1,6%) и 5В (элюировался вторым, 8,63 мин, 8 мг, 0,02 ммоль, выход 1,8%).

Выход: 3,3% (1,8%+1,6%).

ЖХ/МС: [M+H]<sup>+</sup>=359,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,77 (s, 2H), 4,58 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96 (dd, J=9,5, 7,7 Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (t, J=19,1 Гц, 3H).

Хиральная ВЭЖХ (НЖХ, LuxCell4, 3 мкм, 3 мл/мин, 30°C, 20% MeOH): 5А: 2,24 мин; 5В: 3,09 мин.

В таблице (I) приведены названия соединений по номенклатуре IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) (или названия образованы с помощью программного обеспечения Accelerys Draw 4.0),

положения пиков ионов, наблюдающиеся в масс-спектропии, и данные  $^1\text{H}$  ЯМР.

Таблица I: Физические характеристики соединений примеров.

№	Название соединения	Структура	$\text{M}^+$	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (ДМСО- $d_6$ )
1A	(4R)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он		379,0	4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,05 (dd, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 2,72-2,56 (m, 3H), 2,42 (dd, J=16,4, 8,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (dd, J=16,4, 8,6 Гц, 1H)
1B	(4S)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он		379,0	4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,44 (dd, J=9,5, 7,7 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,05 (dd, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 2,63 (tt, J=13,7, 8,2, 4,4 Гц, 3H), 2,42 (dd, J=16,4, 8,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (dd, J=16,4, 8,7 Гц, 1H).
2A	(4S)-1-[[2-(Метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он		323,1	4,78 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,45-3,32 (m, 4H), 2,85 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 2,37 (dd, J=16,4, 8,7 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (dd, J=16,3, 7,5 Гц, 1H), 1,35-1,11 (m, 5H), 0,82 (t, J=7,1 Гц, 3H)
2B	(4R)-1-[[2-(Метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он		323,1	4,78 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,45-3,32 (m, 4H), 2,85 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 2,37 (dd, J=16,4, 8,7 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (dd, J=16,3, 7,5 Гц, 1H), 1,35-1,11 (m, 5H), 0,82 (t, J=7,1 Гц, 3H)
3A	(4R)-1-[[2-(Метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он		363,1	4,78 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,03 (dd, J=9,4, 7,6 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (dd, J=16,3, 8,8 Гц, 1H)
3B	(4S)-1-[[2-(Метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он		363,1	4,78 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,03 (dd, J=9,4, 7,6 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (dd, J=16,3, 8,8 Гц, 1H)

№	Название соединения	Структура	MH <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР δ (DMCO-d <sub>6</sub> )
4	(4R)-4-(2-Хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он		382,8	4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,44 (dd, J=9,5, 7,6 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,05 (dd, J=9,5, 7,4 Гц, 1H), 2,72-2,53 (m, 3H), 2,42 (dd, J=16,4, 8,1 Гц, 1H), 2,17 (dd, J=16,4, 8,6 Гц, 1H).
5А	4-(2,2-Дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он (энантиомер А)		359,1	4,77 (s, 2H), 4,58 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96 (dd, J=9,5, 7,7 Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (t, J=19,1 Гц, 3H)
5В	4-(2,2-Дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он (энантиомер В)		359,1	4,77 (s, 2H), 4,58 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96 (dd, J=9,5, 7,7 Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (t, J=19,1 Гц, 3H)

#### Пример 5. Исследование связывания с SV2A и SV2C

Белки SV2A и SV2C человека экспрессировали в клетках почек эмбриона человека (ПЭЧ). Препараты мембран ПЭЧ SV2A и ПЭЧ SV2C получали так, как это описано в публикации Gillard et al (Eur. J. Pharmacol. 2006, 536, 102-108).

Для определения сродства немеченых соединений проводили эксперименты по конкурентности следующим образом: мембраны, экспрессирующие белки SV2 (от 5 до 15 мкг белков в каждом исследовании) инкубировали при 37°C в течение 60 мин вместе с [<sup>3</sup>H]-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил]бутанамидом (5 нМ) и/или с [<sup>3</sup>H]-4R-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(трифторметил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил}пирролидин-2-оном (25 нМ) в 0,2 мл 50 мМ буфера Tris-HCl (Tris - трис(гидроксиметил)аминометан) (рН 7,4), содержащем 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% диметилсульфоксида и немеченое исследуемое соединение при 10

увеличивающихся концентрациях (от 0,1 нМ до 10 мкМ). После завершения инкубирования связанный с мембраной радиолиганд выделяли путем быстрого фильтрования через стекловолоконные фильтры GF/C, предварительно намоченные в 0,1% полиэтиленимине. Мембраны промывали охлажденным

льдом 50 мМ буфером Tris-HCl (pH 7,4) при объеме, не менее, чем в 4 раза превышающем объем при исследовании. Фильтры сушили и радиоактивность определяли с помощью жидкостной сцинтилляции. Продолжительность всей стадии фильтрования не превышала 10 с. Определенные значения сродства  $pIC_{50}$  пересчитывали на  $pKi$  в соответствии с публикацией Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108).

Соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, обычно обладают значениями  $pKi$  для SV2A, равными не менее 6,5, и значениями  $pKi$  для SV2C, равными не менее 6,0.

10       Пример 6. Модели судорог

Во всех экспериментах использовали самцов мышей NMRI (Charles River, Germany) массой 22-32 г. Животных держали в цикле 12/12 ч освещение/затемнение при включении освещения в 6:00 и при температуре, поддерживаемой равной 20-21°C, и при влажности, равной примерно 40%.

15       Мышей разделяли на группы и помещали в клетки по 10 особей (тип III). Всем животным обеспечивали свободный доступ к стандартному гранулированному корму и воде, затем их случайным образом разделяли на экспериментальные группы, каждая из которых состояла из 10 мышей. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с Национальными правилами проведения экспериментов на животных и их проводили в соответствии с нормами, описанными в Директиве Совета Европейского Союза 2010/63/EU. Протоколы проведения экспериментов утверждены местным комитетом по этике.

6.1: Модель судорог с использованием импульсов с частотой 6 Гц

25       Исследования с помощью модели с использованием импульсов с частотой 6 Гц проводили в соответствии с описанным ранее протоколом (Kaminski et al., *Epilepsia* (2004), 45, 864-867). Вкратце, методика заключалась в следующем: стимуляцию роговицы (44 мА, монополярные прямоугольные импульсы продолжительностью 2 мс при 6 Гц в течение 3 с) проводили с помощью источника постоянного тока (ECT Unit 57800; Ugo Basile, Comerio, Italy). Перед проведением электростимуляции в глаза помещали каплю 0,4% оксибупрокаингидрохлорида (Unicaïne, Thea, France). Во время стимуляции мышей удерживали руками и сразу после воздействия тока отпускали в клетку для наблюдения (38×26×14 см). Припадкам часто предшествовал короткий

период (~2-3 с) интенсивного локомоторного движения (бесконтрольные бег и прыжки). Затем животные принимали "оглушенное" положение в совокупности с вставанием на задние лапы, произвольными движениями передних конечностей и мышечными сокращениями, подергиваниями усами и поднятым вертикально вверх хвостом. После завершения припадка у животных восстанавливалось их нормальное исследовательское поведение. Конечной точкой эксперимента являлась защита от припадка. Животное считалось защищенным, если после стимуляции его нормальное исследовательское поведение восстанавливалось в течение промежутка времени, равного 7 с.

10 Активность исследуемых соединений, установленная *in vivo*, обычно проявляется после ВБ (внутрибрюшинное) введения одной дозы, равной от 0,05 до 10 мг/кг.

#### 6.2: Модель судорог с использованием пентилентетразола (ПТЗ)

15 Пентилентетразол использовали при установленной ранее  $CD_{97}$  дозе, равной 89 мг/кг; вызывающей судороги дозе, вызывающей клонические судороги во всех четырех конечностях у 97% мышей (Klitgaard et al., Eur. J. Pharmacol. (1998), 353, 191-206). Сразу после инъекции пентилентетразола мышей по отдельности помещали в клетки изготовленные из Perspex, и в течение 60 мин наблюдали наличие клонических судорог во всех четырех конечностях и тоническое вытягивание задних конечностей.

20 Активность исследуемых соединений, установленная *in vivo*, обычно проявляется после ВБ введения одной дозы, равной от 0,5 до 30 мг/кг.

#### Пример 7. Исследование с использованием азамулина

25 Замороженные гепатоциты человека (смесь образцов, взятых у 20 доноров, партия BSU фирм Celsis/IVT/Bioreclamation) оттаивали в соответствии с рекомендациями поставщика. Жизнеспособность (отбор с помощью красителя трипановый синий) превышала 75%. Предварительное инкубирование (250 мкл суспензии гепатоцитов при концентрации, равной  $2 \times 10^6$  гепатоцитов/мл) проводили в среде Вильямса, содержащей 2 мМ глутамина и 15 мМ Hepes (N-2-30 гидроксипиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), в 48-луночных планшетах при  $+37^\circ\text{C}$ , в инкубаторе (5%  $\text{CO}_2$ ), при осторожном встряхивании (вибрирующее встряхивающее устройство, Titramax 100, примерно 300 об/мин) в течение 30 мин. После предварительного инкубирования начинали

инкубирование путем добавления к гепатоцитам 250 мкМ культуральной среды (состав описан выше), содержащей соединение фирмы UCSB (1 мкМ) или мидазолам (положительный контроль) с добавлением или без добавления азамулина (6 мкМ специфичного ингибитора CYP3A4/5). Конечные концентрации соединения фирмы UCSB и азамулина в инкубируемых смесях составляли 0,5 мкМ и 3 мкМ соответственно. Суспензии клеток быстро повторно гомогенизировали путем проводимого 2 раза втягивания пипеткой и выпускания из нее. После инкубирования в течение 0, 30, 60, 120, 180 и 240 мин реакции останавливали путем переноса 50 мкл инкубированных смесей в соответствующие лунки 96-луночного планшета, содержащие 50 мкл охлажденного льдом ацетонитрила с добавлением 1 мкМ кетоконазола, использующегося в качестве внутреннего стандарта. Перед каждым отбором образцов инкубированные клетки повторно гомогенизировали путем проводимого 2 раза втягивания пипеткой и выпускания из нее.

После завершения инкубирования 96-луночные планшеты центрифугировали при скорости, равной примерно 3700 об/мин, при +4°C в течение 15 мин. 50 мкл Надосадочных жидкостей переносили в лунки других планшетов с глубокими лунками, в которые добавляли 150 мкл H<sub>2</sub>O Millipore. В этих образцах с помощью микромасштабной СЭЖХ (сверхэффективная жидкостная хроматография)/ВР-МС (масс-спектрометрия высокого разрешения) анализировали исчезновение исходного соединения и наблюдали образование метаболита.

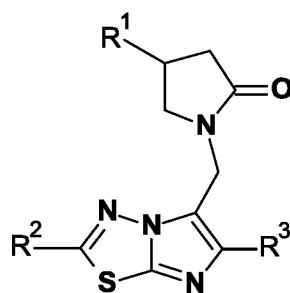
Для каждого соединения вклад CYP3A4/5, известный как доля, подвергшаяся метаболизму посредством CYP3A4/5 ( $f_{m,CYP3A4/5}$ ), рассчитывали из отношения  $CL_{int}$  (на основании исчезновения исходного лекарственного средства) при отсутствии и в присутствии азамулина, с использованием следующего уравнения:

$$F_{mCYP3A4/5} = 1 - \frac{CL_{int \text{ с азамулином}}}{CL_{int \text{ без азамулина}}}$$

Доля исследуемых соединений, подвергшихся метаболизму посредством CYP3A4/5 ( $f_{m,CYP3A4/5}$ ), обычно составляла от 0 до 40%.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные 2-оксо-1-пирролидинилимидазотиадиола формулы (I), их геометрические изомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, изотопы и смеси,  
5 или их фармацевтически приемлемые соли,



(I)

в которой

R<sup>1</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогенов;

10 R<sup>2</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, замещенный по меньшей мере одной гидроксигруппой или алкоксигруппой; и

R<sup>3</sup> обозначает метил (включая -CD<sub>3</sub>).

2. Соединение по п. 1, в котором R<sup>1</sup> обозначает изобутил, н-пропил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил или 2-фторэтил.

3. Соединение по п. 1, в котором R<sup>1</sup> обозначает н-пропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил.

20

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R<sup>2</sup> обозначает гидроксиметил, метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R<sup>2</sup> обозначает метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-.

25



6. Соединение по п. 1, в котором

R<sup>1</sup> обозначает н-пропильный, 2-хлор-2,2-дифторэтильный, 2,2-дифторпропильный или 2,2,2-трифторэтильный фрагмент;

R<sup>2</sup> обозначает гидроксиметил, метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-; и

R<sup>3</sup> обозначает -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

7. Соединение по п. 6, в котором

R<sup>1</sup> обозначает н-пропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил или 2,2,2-трифторэтил;

R<sup>2</sup> обозначает метоксиметил, CD<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>- или CD<sub>3</sub>O-CD<sub>2</sub>-; и

R<sup>3</sup> обозначает -CH<sub>3</sub> или -CD<sub>3</sub>.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, включающей:

• (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;

• (4S)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;

• (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

• (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-пропилпирролидин-2-он;

• (4R)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

• (4S)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]-4-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

• (4R)-4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-(тридейтериометил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он;

• (4R)-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он; и

- (4S)-(2,2-дифторпропил)-1-[[2-(метоксиметил)-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]метил]пирролидин-2-он.

5 9. Соединение по любому из п.п. 1-8, для применения в качестве лекарственного средства.

10 10. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по п.п. 1-8 в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

11. Соединение по любому из п.п. 1-8, для применения для лечения эпилепсии, эпилептогенеза, припадков, судорог, в особенности стойких припадков.