



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I879917 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21) 申請案號：110109295

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

(51) Int. Cl. : C07D271/06 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/4245 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/03/17 日本

2020-046138

(71) 申請人：日商住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72) 發明人：磯部義明 ISOBE, YOSHIAKI (JP) ; 田中知行 TANAKA, TOMOYUKI (JP) ; 宮地裕貴 MIYACHI, HIROTAKA (JP)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW I324602B

WO 2009/071576A1

WO 2017/075312A1

審查人員：謝敏哲

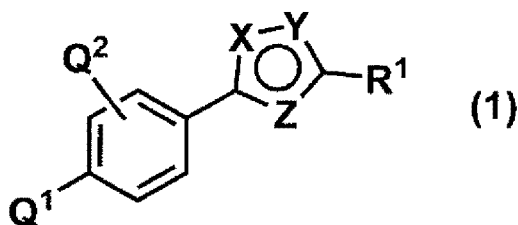
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 97 頁

(54) 名稱

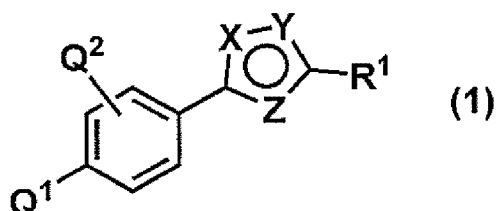
噁二唑衍生物

(57) 摘要

本發明係關於一種式(1)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽(式中， Q^1 表示鹵素， Q^2 表示氫等，X、Y 及 Z 表示氮原子或氧原子， R^1 具有特定之結構)、以及含有該化合物或其製藥學上所容許之鹽之癲癇等疾病之治療劑及/或預防劑。



The present invention relates to a compound of formula (1) wherein Q^1 is halogen atom, etc., Q^2 is hydrogen atom, etc., X, Y, and Z are nitrogen atom or oxygen atom, and R^1 has a given structure, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a medicament comprising the compound for treating and/or preventing a disease such as epilepsy.





I879917

【發明摘要】

【中文發明名稱】

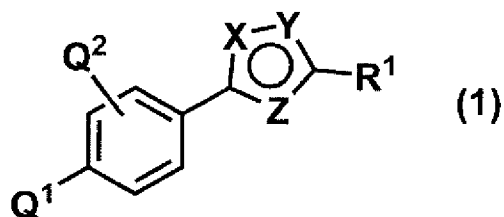
噁二唑衍生物

【英文發明名稱】

OXADIAZOLE DERIVATIVE

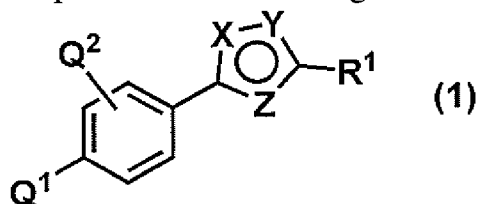
【中文】

本發明係關於一種式(1)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽(式中， Q^1 表示鹵素， Q^2 表示氫等，X、Y及Z表示氮原子或氧原子， R^1 具有特定之結構)、以及含有該化合物或其製藥學上所容許之鹽之癲癇等疾病之治療劑及/或預防劑。



【英文】

The present invention relates to a compound of formula (1) wherein Q^1 is halogen atom, etc., Q^2 is hydrogen atom, etc., X, Y, and Z are nitrogen atom or oxygen atom, and R^1 has a given structure, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a medicament comprising the compound for treating and/or preventing a disease such as epilepsy.



【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

噁二唑衍生物

【英文發明名稱】

OXADIAZOLE DERIVATIVE

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種作為醫藥有用之噁二唑衍生物及其製藥學上所容許之鹽、以及含有該等作為有效成分之醫藥組合物或癲癇及/或抑鬱症候群等疾病之治療劑及/或預防劑。

【先前技術】

【0002】

癲癇係一種慢性疾病，其因大腦神經細胞之過度興奮，突然反覆產生非同尋常之身體症狀或運動、意識、感覺之變化。癲癇發作型由國際抗癲癇聯盟(ILAE)分類為廣泛性發作(*generalized seizure*)、局部發作(*focal seizure*)、分類不明之發作，廣泛性發作進而分類為強直性發作(*tonic seizure*)、間代性發作(*clonic seizure*)、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作(*atonic seizure*)等(非專利文獻1)。關於成為疾病背景之病因，業界大致分為遺傳性(*genetic*)、結構性/代謝性(*structural/metabolic*)、以及原因不明者。又，癲癇基於腦波、臨床症狀或發病年齡、病因等特徵而分類為各種病型、症候群。例如除了於嬰幼兒期發病之韋斯特症候群(*West syndrome*)或德拉韋特症候群(*Dravet syndrome*)、於兒童期發病之雷葛氏症候群(*Lennox-Gastaut syndrome*)或常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇

(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化 (hippocampal sclerosis) 性顛葉內側癲癇 (mesial temporal lobe epilepsy) 或拉斯穆森症候群 (Rasmussen's syndrome) 以外，還包括多種類型 (非專利文獻 2)。1990 年以後，尤其是隨著對於癲癇之分子病理分析開展之國際共同研究之不斷發展，及至目前為止已特定出多種致病基因。該等基因中包含 Na、K、Ca、Cl、GABA (γ -Aminobutyric Acid, γ -胺基丁酸)-A、ACh 等離子通道，業界以此類推，癲癇係以離子穩態異常作為原因之一而發病。

【0003】

癲癇係如亦影響到生命預後之重度疾病，已知全世界人口中有約 1% 罹患該病。該等癲癇發作之治療係以藥物治療為中心，雖然自先前以來已配出各種抗癲癇藥，但癲癇之 3 例中有 1 例為對利用既有藥之多劑併用治療顯示出抗性之難治性癲癇。又，既有藥有如下副作用，如過度之睡意、搖晃、認知障礙、精神症狀等對神經系統之劑量依賴性副作用，或史帝文生-強生症候群等罕見但具特異體質性之嚴重副作用，還有致畸胎性等風險，亦有產生由藥物相互作用所引起之藥效消失或副作用增強之問題之風險。此外，癲癇患者併發抑鬱、焦慮、認知障礙等精神症狀之風險高 (非專利文獻 3)。然而，既有藥不具有對該等併發之精神症狀之治療效果。因此，業界強烈要求開發出新抗癲癇藥，該抗癲癇藥具有針對難治性癲癇之較高之有效性、於藥物動力學方面或安全性方面優異之概貌、進而對癲癇以及併發之精神症狀兩者之有效性等特徵。

癲癇因腦神經細胞之過度興奮而呈現發作，認為其原因在於，興奮性神經較強地發揮作用、或抑制性神經之力減弱，即興奮 (E) 與抑制 (I) 之平衡 (E/I 平衡) 異常。除癲癇以外，亦已知有因 E/I 平衡異常所引起之疾

病。使抑制性神經活化之GABA神經系統活化藥顯示出針對焦慮症、強迫症、伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙之治療效果。又，已知E/I平衡異常亦與神經性疼痛(neuropathic pain)、發育障礙、自閉症、躁鬱症、思覺失調症、阿茲海默症或其他癡呆症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症等相關。事實上，改善E/I平衡異常之抗癲癇藥之一部分被廣泛地應用於該等以外之疾病。然而，對於該等癲癇以外之疾病之藥效強度亦有限，且仍留有副作用、藥物動力學方面之課題。因此，具有新穎之藥效、副作用概貌之抗癲癇藥有亦可應用於該等繁多之精神、神經系統疾病之可能性，開發意義較大。

【0004】

專利文獻1中記載有具有甜味修飾效果之嗎二唑類，但化學結構與下述式(1)所表示之化合物不同。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻1]國際公開第2006/138512號

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻1]Robert S. Fisher et al. *Epilepsia*, (2017), 58 (4), 522-530

[非專利文獻2]Anne T. Berg et al. *Epilepsia*, (2010) 51 (4), 676-85

[非專利文獻3]Schmitz B. *Epilepsia*, (2005) 46 (Suppl. 4), 45-49

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0007】

本發明之課題在於提供一種作為抗癲癇藥有用之化合物。

[解決問題之技術手段]

【0008】

本發明者等人進行了努力研究，結果明確，下述式(1)所表示之化合物顯示出較強之抗痙攣作用、即顯示出抗癲癇作用，並且具有GABA-A受體活化作用，從而完成本發明。根據本發明，提供一種下述式(1)所表示之噁二唑衍生物(以下，有時亦稱為「本發明之化合物」)。

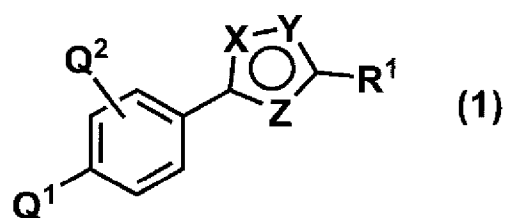
【0009】

即，本發明如下所述。

【0010】

[項1]一種化合物、或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物係由式(1)表示，

[化1]



[式中，

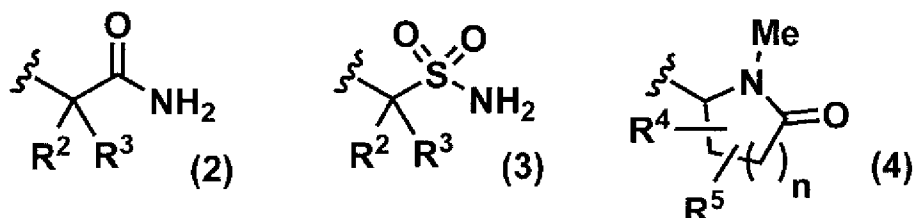
Q¹表示鹵素，

Q²表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₃烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)或C₁₋₃烷氧基(該烷氧基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，

X、Y及Z相同或不同，表示氮原子或氧原子，其中，包含X、Y及Z之環為X、Y及Z中之2個為氮原子，且剩餘之1個為氧原子之雜芳基，

R¹表示以下之(2)~(4)中之任一者，

[化2]



R²及R³相同或不同，表示C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者表示與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

R⁴及R⁵相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者於R⁴及R⁵存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或一同構成包含獨立

地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

n表示0~2之整數]。

【0011】

[項2]如項1中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³相同或不同，表示C₁₋₃烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者為與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【0012】

[項3]如項2中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³相同或不同，表示C₁₋₃烷基(該烷基可經氟取代)，或者為與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經氟取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經氟取代)之基。

【0013】

[項4]如項1至3中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁴及R⁵相同或不同，表示氫、氟、羥基、C₁₋₃烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基、及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、

或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者於R⁴及R⁵存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【0014】

[項5]如項4中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁴及R⁵相同或不同，表示氫、氟、羥基、C₁₋₃烷基(該烷基可經氟取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經氟取代)，或者於R⁴及R⁵存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟及C₁₋₃烷基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【0015】

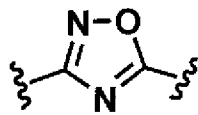
[項6]如項1至5中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中Q¹為氟、氯或溴，

Q²為氫、氟、氯、溴、氰基、C₁₋₃烷基(該烷基可經氟取代)或C₁₋₃烷氧基(該烷氧基可經氟取代)。

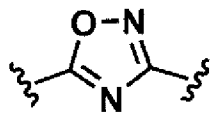
【0016】

[項7]如項1至6中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中包含X、Y及Z之環為以下之(5a)、(5b)、或(5c)，

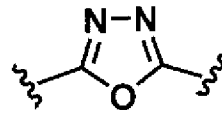
[化3]



(5a)



(5b)

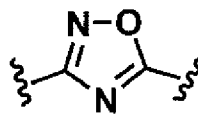


(5c)

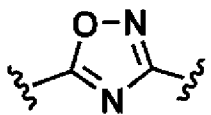
【0017】

[項8]如項7中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中包含X、Y及Z之環為以下之(5a)或(5b)，

[化4]



(5a)

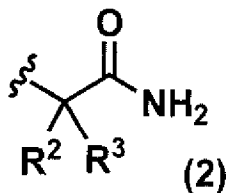


(5b)

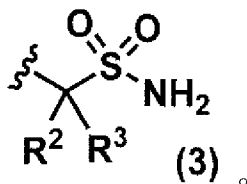
【0018】

[項9]如項1至3、或6至8中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R¹為以下之(2)或(3)，

[化5]



(2)

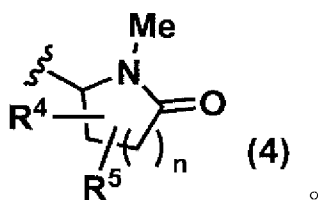


(3)

【0019】

[項10]如項1、或4至8中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R¹為以下之(4)，

[化6]



(4)

【0020】

[項11]如項1中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物選自以下之化合物：

- 2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺(實施例1)、
- 2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺(實施例2)、
- 2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺(實施例3)、
- 1-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙烷-1-甲醯胺(實施例4)、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙烷-1-甲醯胺(實施例5)、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-氟環丁烷-1-甲醯胺(實施例6)、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺(實施例7)、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丁烷-1-甲醯胺(實施例8)、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環戊烷-1-甲醯胺(實施例9)、
- 4-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺(實施例10)、
- 2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-乙基丁醯胺(實施例11)、
- 2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺(實施例12)、
- 2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺(實施例13)、
- 2-[5-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺(實施例14)、
- 2-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基丙醯胺(實施例15)、
- 2-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基丙醯胺(實施例16)、
- 2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例17)、

- 2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例18)、
2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例19)、
2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例20)、
2-[5-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例21)、
2-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例22)、
2-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例23)、
2-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例24)、
5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
25)、
5-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
26)、
5-[3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
27)、
5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1,5-二甲基吡咯啉-2-酮(實施例
28)、
5-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
29)、
5-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
30)、
(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
31)、及
(R)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例
32)。

【0021】

[項12]如項1中所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物選自以下之化合物：

2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺(實施例2)、

2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺(實施例3)、

2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺(實施例13)、

2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺(實施例20)、

5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例25)、

5-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例29)、

(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例31)、及

(R)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮(實施例32)。

【0022】

[項13]一種醫藥組合物，其含有如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽。

【0023】

[項14]一種神經系統疾病或精神疾病之治療劑及/或預防劑，其含有如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【0024】

[項15]一種E/I平衡中之興奮(E)亢進及/或抑制(I)降低之疾病之治療劑及/或預防劑，其含有如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【0025】

[項16]一種與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑，其含有如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【0026】

[項17]如項16中所記載之治療劑及/或預防劑，其中與GABA神經系統功能降低相關之疾病為神經系統疾病或精神疾病。

【0027】

[項18]如項14或17中所記載之治療劑及/或預防劑，其中神經系統疾病或精神疾病為癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症(status epilepticus)、韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、拉斯穆森症候群、與癲癇併發或不與癲癇併發之抑鬱症狀、焦慮症、強迫症、伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙、神經性疼痛、發育障礙、自閉症、躁鬱症、思覺失調症、阿茲海默症或其他癡呆症、肌萎縮性側索硬化症、或帕金森氏症。

【0028】

[項19]如項14或17中所記載之治療劑及/或預防劑，其中神經系統疾

病或精神疾病為癲癇、神經性疼痛、神經發展障礙症、躁鬱症及相關障礙症、思覺失調譜系疾病(schizophrenia spectrum disorder)、阿茲海默症或其他神經認知障礙症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症、抑鬱症候群、焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群(Trauma-and Stressor-Related Disorder)、睡-醒障礙症(sleep-wake disorders)、及/或伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。

【0029】

[項20]一種用於治療及/或預防與GABA神經系統功能降低相關之疾病之方法，其包括如下步驟：向需要治療之患者投予治療上有效量之如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽。

【0030】

[項21]一種如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑。

【0031】

[項22]如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽，其用於治療及/或預防與GABA神經系統功能降低相關之疾病。

【0032】

[項23]一種癲癇之治療劑及/或預防劑，其含有如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【0033】

[項24]如項23中所記載之治療劑及/或預防劑，其中癲癇為癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在

內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症、韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、或拉斯穆森症候群。

【0034】

[項25]一種用於治療及/或預防癲癇之方法，其包括如下步驟：向需要治療之患者投予治療上有效量之如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽。

【0035】

[項26]一種如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造癲癇之治療劑及/或預防劑。

【0036】

[項27]如項1至12中任一項所記載之化合物、或其製藥學上所容許之鹽，其用於治療及/或預防癲癇。

【0037】

[項28]一種醫藥，其係組合含有如項1至12中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽之醫藥、與選自分類為抗癲癇藥、抗抑鬱藥、或抗精神病藥之藥劑中之至少1種以上之藥劑而成。

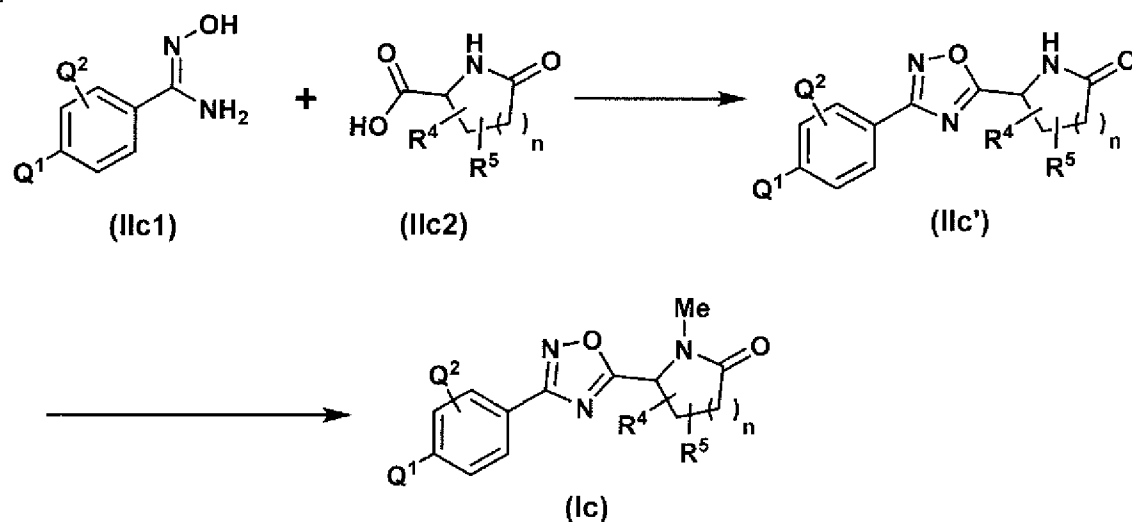
【0038】

[項29]一種含有如項1至12中任一項所記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽之醫藥，其用於治療與GABA神經系統功能降低相關之疾病，該醫藥之特徵在於：與選自分類為抗癲癇藥、抗抑鬱藥、或抗精神病藥之藥劑中之至少1種以上之藥劑併用。

【0039】

[項30]一種化合物(Ic)之製造方法(式中之符號具有與上述相同之含義)，其包括如下步驟：使下式：

[化7]

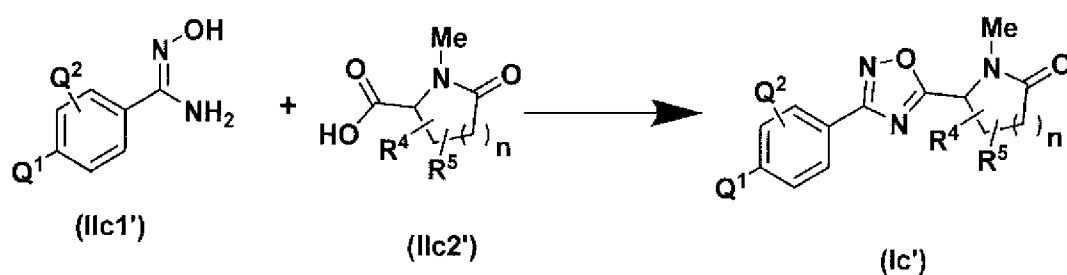


所示之化合物(IIc1)與化合物(IIc2)反應而獲得化合物(IIc')；及將化合物(IIc')甲基化。

【0040】

[項31]一種化合物(Ic')之製造方法(式中之符號具有與上述相同之含義)，其包括如下步驟：使下式：

[化8]



所示之化合物(IIc1')與化合物(IIc2')反應。

[發明之效果]

【0041】

本發明之化合物於因GABA訊息下降而產生之複數種痙攣模型動物(試驗例1之皮下注射戊四唑模型、試驗例3之德拉韋特模型小鼠熱痙攣)中，顯示出強力之抗痙攣活性。試驗例1之皮下注射戊四唑模型為廣泛性之失神發作或肌陣攣發作之表現系統，係呈現既有之抗癲癇藥之緩解率較低之發作型的模型。試驗例3之德拉韋特模型小鼠熱痙攣係具有與呈現難治性痙攣之德拉韋特症候群相同之遺傳背景的動物模型，既有之抗癲癇藥對該模型之效果非常有限。因此，本發明之化合物作為針對癲癇(例如癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症、韋斯特(West)症候群、德拉韋特(Dravet)症候群、雷葛氏(Lennox-Gastaut)症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、拉斯穆森(Rasmussen)症候群等)之預防藥及/或治療藥有用。再者，韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群係呈現難治性痙攣，伴有發育延遲等之嚴重之疾病，提供一種針對包含該等在內之難治性癲癇之預防藥及/或治療藥具有較大之意義。本發明之化合物之GABA-A受體活化活性係以與作為既有之GABA神經系統活化藥之一的苯二氮吡不同之作用方式而發揮，且針對利用苯二氮吡未顯示效果之大鼠強迫游泳模型之抑鬱症狀發揮出了效果(試驗例5)，故有針對與癲癇併發或不與癲癇併發之抑鬱症狀之效果，有既有之抗癲癇藥所不具備之有用性。本發明之化合物由於具有GABA-A受體活化活性，故作為針對如下疾病之預防藥及/或治療藥亦有用，該等疾病係確認到既有之GABA神經系統活化藥之治療效果之焦慮症、強迫症、伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。又，認為發揮出針對背景中具有

GABA神經系統異常之神經性疼痛、發育障礙、自閉症、躁鬱症、思覺失調症、阿茲海默症或其他癡呆症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症之病況改善效果。進而，作為對和本說明書中所記載之其他疾病相關之預防藥及/或治療藥亦有用。

又，本發明之化合物由於具有增強興奮(E)與抑制(I)之平衡(E/I平衡)中之抑制(I)之作用，故可成為神經系統疾病或精神疾病之治療劑及/或預防劑、尤其是E/I平衡中之興奮(E)亢進及/或抑制(I)降低之疾病之治療劑及/或預防劑。

【實施方式】

【0042】

以下對本說明書中之用語進行說明。

【0043】

於本說明書中，除了特別指示之情形以外，各基之說明亦適合該基為其他基之一部分或取代基之情形。

【0044】

作為「鹵素」，例如可例舉：氟、氯、溴、或碘。較佳為氟、氯、或溴。更佳為氟或氯，進而較佳為氟。

【0045】

所謂「C₁₋₆烷基」係指碳原子數為1~6之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，所謂「C₆烷基」係指碳原子數為6之烷基。於其他數字之情形時亦同樣。作為「C₁₋₆烷基」，較佳為可例舉「C₁₋₃烷基」，更佳為可例舉「C₁₋₂烷基」。作為「C₁₋₃烷基」，較佳為可例舉「C₁₋₂烷基」，更佳為可例舉甲基。作為「C₁₋₂烷基」之具體例，例如可例舉甲基、乙基等。作為「C₁₋₃烷

基」之具體例，例如除了作為上述「C₁₋₂烷基」之具體例所例舉者以外，還可例舉丙基、1-甲基乙基等。作為「C₁₋₆烷基」之具體例，例如除了作為上述「C₁₋₃烷基」之具體例所例舉者以外，還可例舉：丁基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、己基等。

【0046】

所謂「C₃₋₆環烷基」係指碳原子數為3~6之環狀烷基，亦包含一部分經交聯之結構者。作為「C₃₋₆環烷基」，較佳為可例舉「C₃₋₅環烷基」。作為「C₃₋₅環烷基」之具體例，例如可例舉：環丙基、環丁基、環戊基等。作為「C₃₋₆環烷基」之具體例，例如除了作為上述「C₃₋₅環烷基」之具體例所例舉者以外，還可例舉環己基等。

【0047】

所謂「C₁₋₃烷氧基」係指經上述「C₁₋₃烷基」取代之氧基。作為「C₁₋₃烷氧基」，較佳為可例舉「C₁₋₂烷氧基」，更佳為可例舉「甲氧基」。作為「C₁₋₂烷氧基」之具體例，例如可例舉甲氧基、乙氧基等。作為「C₁₋₃烷氧基」之具體例，例如除了作為上述「C₁₋₂烷氧基」之具體例所例舉者以外，還可例舉丙氧基、1-甲基乙氧基等。

【0048】

所謂「C₄₋₆飽和雜環」係指包含獨立地選自由氮、氧、及硫所組成之群中之相同或不同之1個以上雜原子的4~6員飽和環，亦包含一部分經交聯之結構者。較佳為包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環。作為「C₄₋₆飽和雜環」，較佳為可例舉「C₄₋₅

飽和雜環」。作為「C₄₋₅飽和雜環」之具體例，例如可例舉：氧雜環丁烷、吡啶、四氫呋喃、吡咯等。作為「C₄₋₆飽和雜環」之具體例，例如除了作為上述「C₄₋₅飽和雜環」之具體例所例舉者以外，還可例舉：四氫吡喃、哌啶、嗎啉、哌啶等。

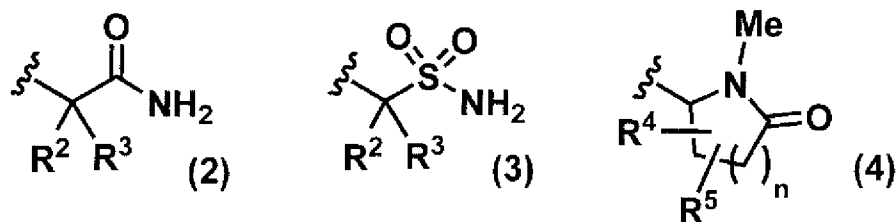
【0049】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y、Z、Q¹、Q²及n中，較佳者如下所述，但本發明之技術範圍並不限定於下述例舉之化合物之範圍。

【0050】

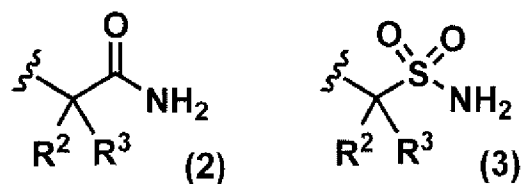
作為R¹之態樣，可例舉以下之(2)~(4)。

[化9]



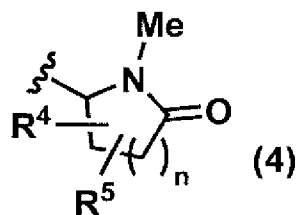
作為R¹之另一態樣，可例舉以下之(2)或(3)。

[化10]



作為R¹之另一態樣，可例舉以下之(4)。

[化11]



【0051】

作為 R^2 及 R^3 之較佳態樣， R^2 及 R^3 相同或不同，為

(1) C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基、及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者可例舉：

(2)與 R^2 及 R^3 所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或

(3)與 R^2 及 R^3 所鍵結之碳原子一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【0052】

作為 R^2 及 R^3 之更佳態樣， R^2 及 R^3 相同或不同，為

(1) C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)，或者可例舉：

(2)與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經氟取代)之基、或

(3)構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該飽和雜環可經氟取代)之基。

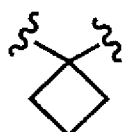
【0053】

作為與 R^2 及 R^3 所鍵結之碳原子一同構成之 C_{3-6} 環烷基，例如可例舉以下之基。

[化12]



(6a)



(6b)



(6c)



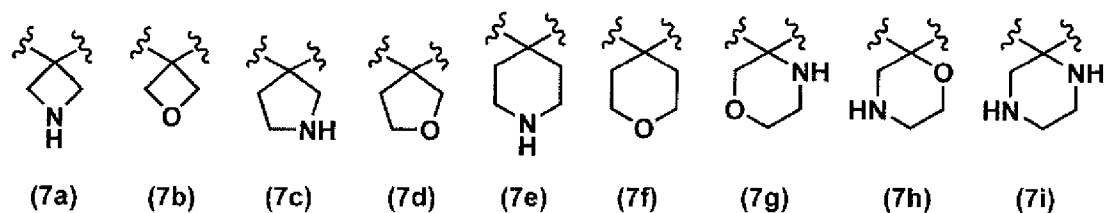
(6d)

第 20 頁(發明說明書)

【0054】

作為與 R^2 及 R^3 所鍵結之碳原子一同構成之 C_{4-6} 飽和雜環，可例舉包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之4~6員飽和環，例如可例舉以下之基。

[化13]



【0055】

作為 R^4 及 R^5 之較佳態樣，可例舉如下情形： R^4 及 R^5 相同或不同，為

(1) 氫、

(2) 氟、

(3) 羥基、

(4) C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基、及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、

(5) C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者

於存在於 R^4 及 R^5 所鍵結之碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成

(6) 與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或

(7) 與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{4-6} 飽和雜環(該環烷基可經獨立

地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

再者，此處，所謂「鄰接之碳原子」係指 R^4 與 R^5 分別鍵結之成環碳彼此相鄰地鍵結之狀態。

【0056】

作為 R^4 及 R^5 之更佳態樣，可例舉如下情形： R^4 及 R^5 相同或不同，為

(1) 氫、

(2) 氟、

(3) 羥基、

(4) C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)、

(5) C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經氟取代)，或者

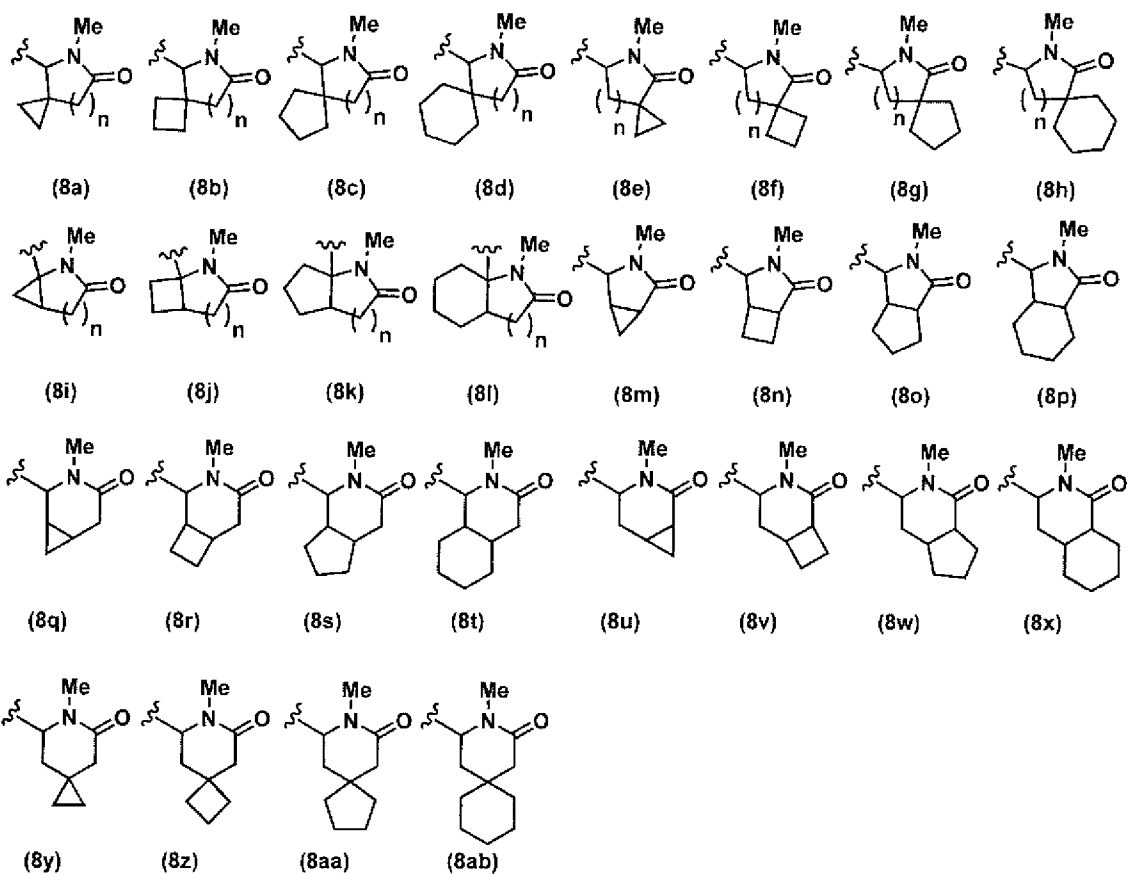
於 R^4 及 R^5 存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成

(6) 與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【0057】

於 R^4 及 R^5 存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，作為與其等所鍵結之碳原子一同構成之 C_{3-6} 環烷基，例如可例舉以下之基等。

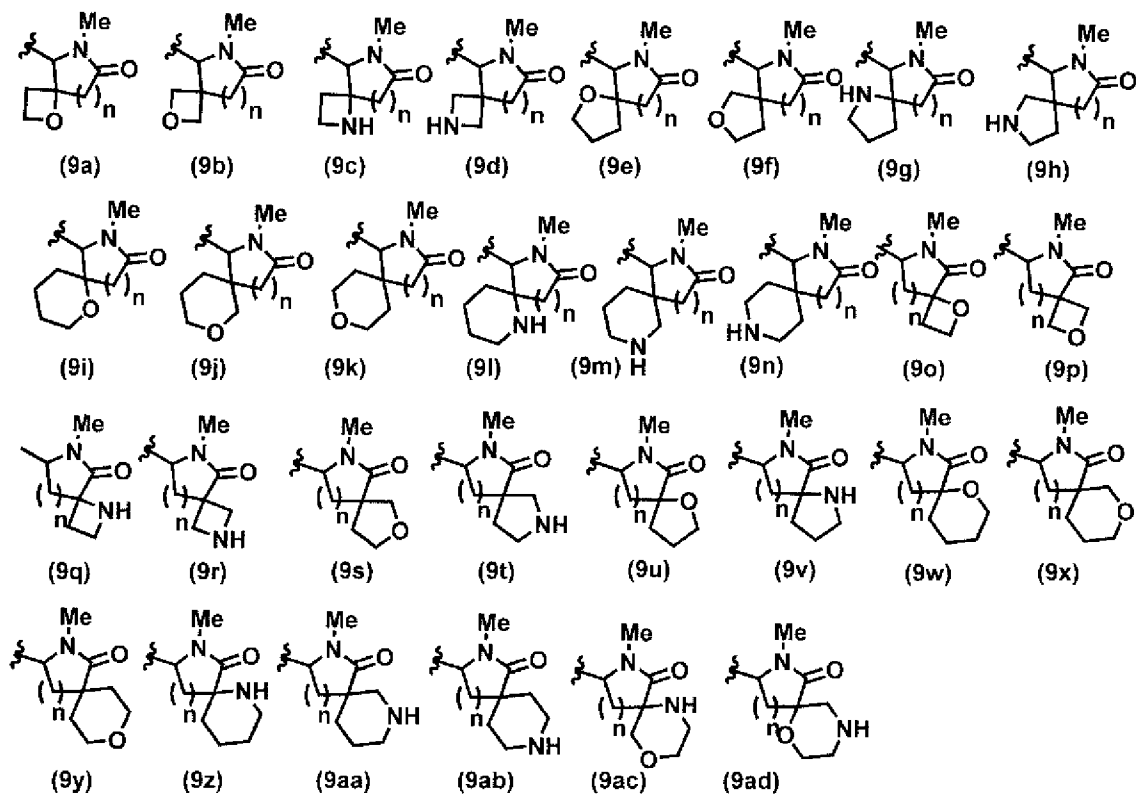
[化14]



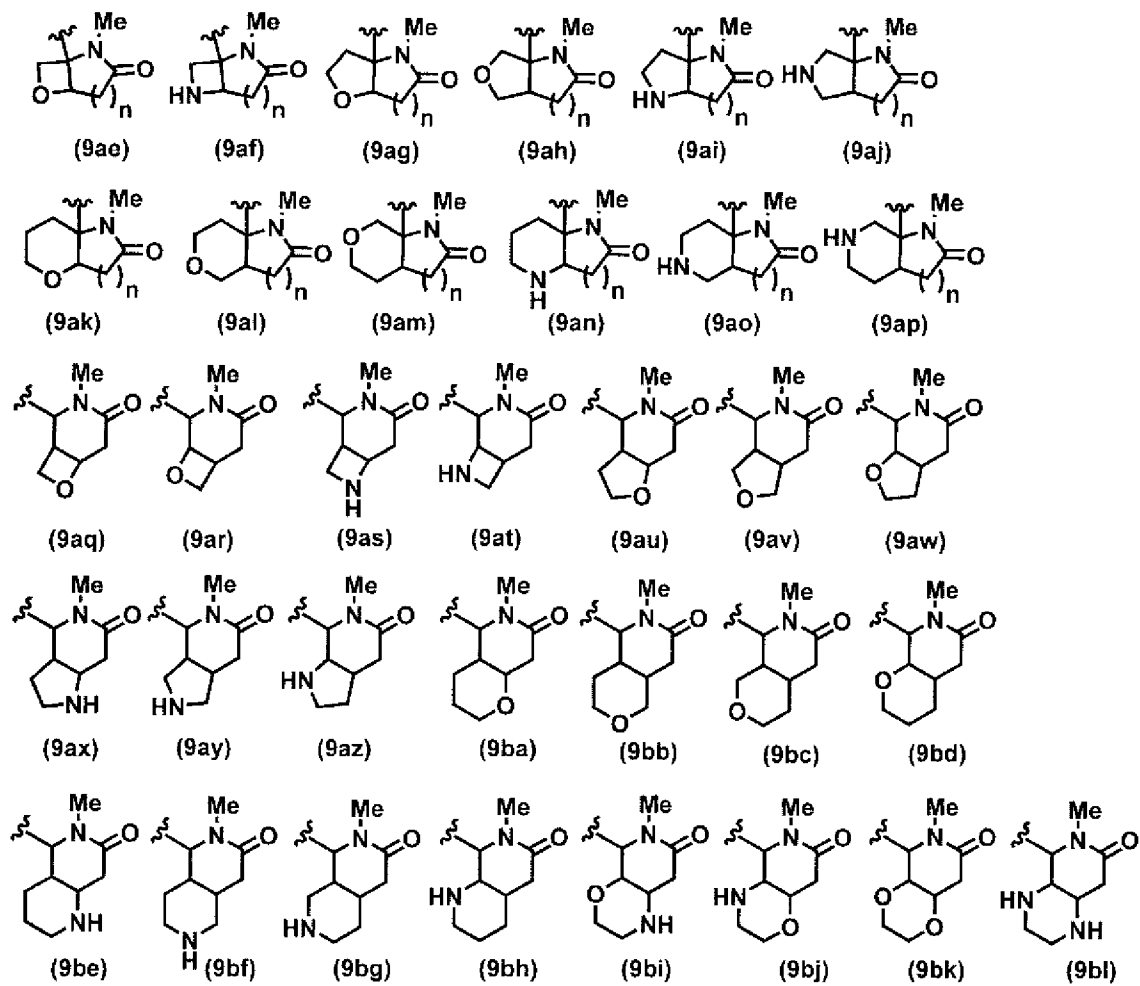
【0058】

於 R^4 及 R^5 存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，作為與其等所鍵結之碳原子一同構成之 C_{4-6} 飽和雜環，例如可例舉以下之基等。

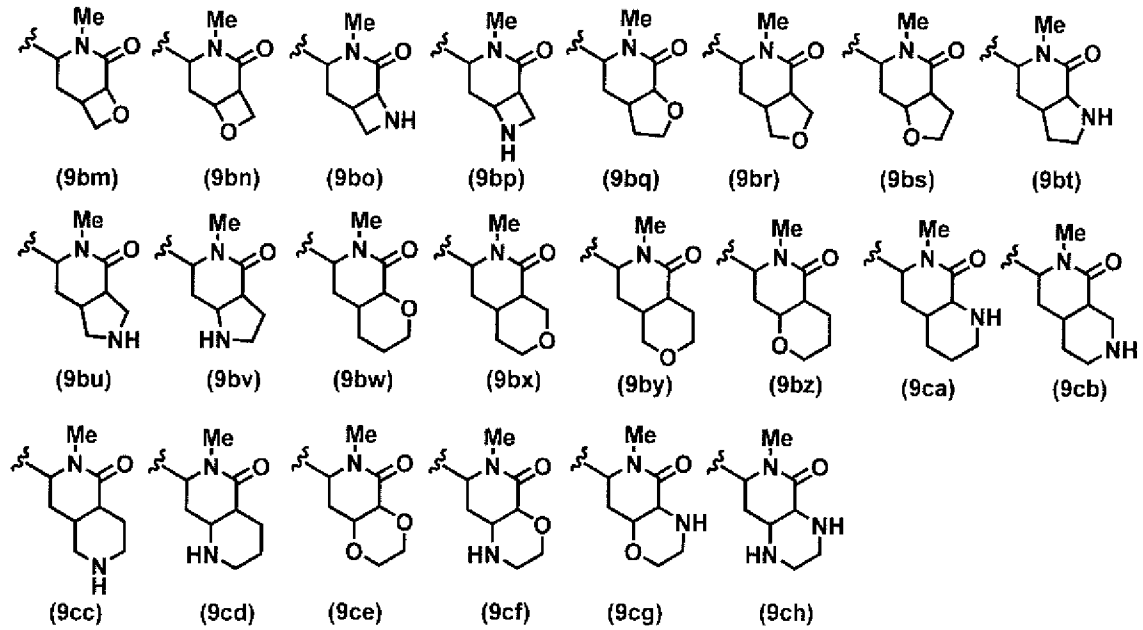
[化15]



[化16]



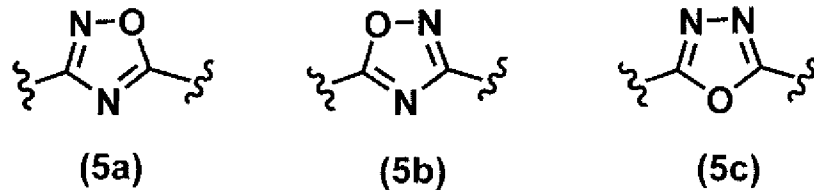
[化17]



【0059】

作為X、Y、Z之較佳態樣，相同或不同，表示氮原子或氧原子，其中，包含X、Y及Z之環可例舉X、Y及Z中之2個為氮原子，且剩餘之1個為氧原子之以下之噁二唑。

[化18]

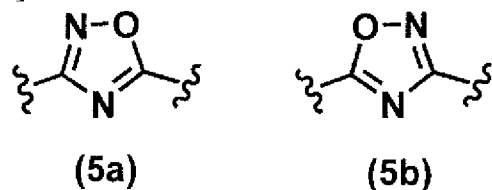


於圖(5a)~(5c)中，左側之鍵結鍵與苯環鍵結，右側之鍵結鍵與R¹鍵結。

【0060】

作為X、Y、Z之更佳態樣，可例舉以下之噁二唑。

[化19]



【0061】

作為n之態樣，可例舉0、1、或2之整數，作為較佳態樣，可例舉0或1。

【0062】

作為 Q^1 之較佳態樣，可例舉：氟、氯、溴、或碘，更佳為可例舉：氟、氯、或溴。

【0063】

作為 Q^2 之較佳態樣，可例舉：

- (1) 氫、
- (2) 氟、
- (3) 氯、
- (4) 溴、
- (5) 氰基、
- (6) C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)、或
- (7) C_{1-3} 烷氧基(該烷氧基可經氟取代)。

【0064】

作為 Q^2 之更佳態樣，可例舉：

- (1) 氫、
- (2) 氟、
- (3) 氯、或
- (4) 氰基。

【0065】

式(1)所表示之化合物之中，作為較佳之化合物，可例舉如下所述之

化合物或其製藥學上所容許之鹽。

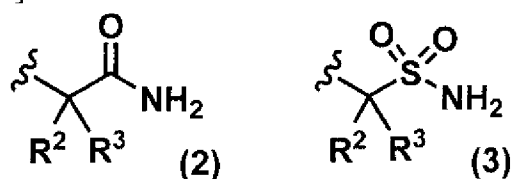
【0066】

作為式(1)所表示之化合物之一態樣，可例舉以下之(A)。

(A)一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中

R¹為以下之任一者，

[化20]



R²及R³相同或不同，為

(1)C₁₋₃烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、

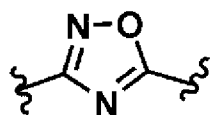
(2)C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者為

(3)與R²及R³所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或

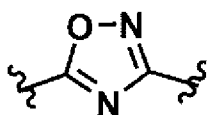
(4)與R²及R³所鍵結之碳原子一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

包含X、Y、Z之雜芳基為以下之(5a)~(5c)中之任一者，

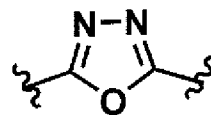
[化21]



(5a)



(5b)



(5c)

Q^1 為氟、氯、或溴，

Q^2 為氫、氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之 1~3 個取代基取代)、或 C_{1-3} 烷氧基(該烷氧基可經獨立地選自由氟、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之 1~3 個取代基取代)。

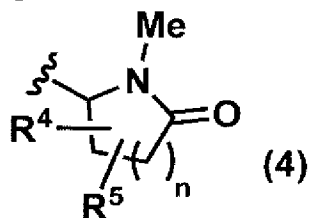
【0067】

作為式(1)所表示之化合物之一態樣，可例舉以下之(B)。

(B) 一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中

R^1 為以下之(4)，

[化22]



R^4 及 R^5 相同或不同，為

(1) 氫、

(2) 鹵素、

(3) 羥基、

(4) C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之 1~3 個取代基取代)、

(5) C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之 1~3 個取代基取代)，或者

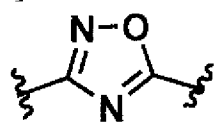
於存在於 R^4 及 R^5 所鍵結之碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成

(6)與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或

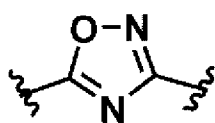
(7)與其等所鍵結之碳原子一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

包含X、Y、Z之雜芳基為以下之(5a)~(5c)中之任一者，

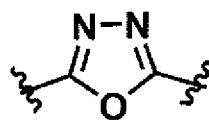
[化23]



(5a)



(5b)



(5c)

Q^1 為氟、氯、或溴，

Q^2 為氫、氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、 C_{1-3} 烷氧基(該烷氧基可經獨立地選自由氟、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，

作為n之較佳態樣，為0、1、2之整數。

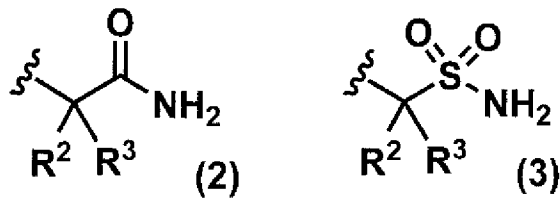
【0068】

作為式(1)所表示之化合物之一態樣，可例舉以下之(C)。

(C)一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中

R^1 為以下之任一者，

[化24]



R^2 及 R^3 相同或不同，為

(1) C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)、或

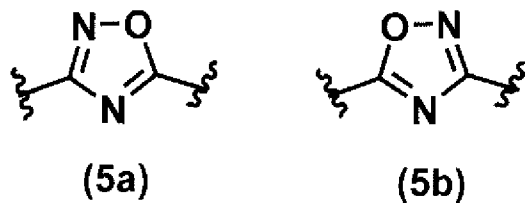
(2) 與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經氟取代)

之基、或

(3) 構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該飽和雜環可經氟取代)之基，

包含X、Y、Z之雜芳基為以下之(5a)或(5b)，

[化25]



Q^1 為氟、氯、或溴，

Q^2 為氫、氟、氯、氰基。

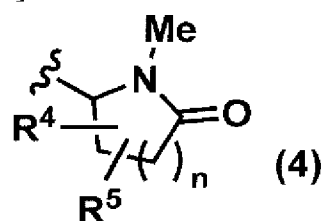
【0069】

作為式(1)所表示之化合物之一態樣，可例舉以下之(D)。

(D)一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中

R^1 為以下之(4)，

[化26]



第 30 頁(發明說明書)

R^4 及 R^5 相同或不同，為

(1)氫、

(2)氟、

(3)羟基、

(4) C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)、

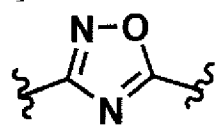
(5) C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經氟取代)，或者

於 R^4 及 R^5 存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成

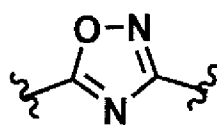
(6)與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟及 C_{1-3} 烷基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

包含X、Y、Z之雜芳基為以下之(5a)或(5b)，

[化27]



(5a)



(5b)

Q^1 為氟、氯、或溴，

Q^2 為氫、氟、氯、氰基。

【0070】

作為「製藥學上所容許之鹽」，可例舉酸加成鹽及鹼加成鹽。例如，作為酸加成鹽，可例舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；或檸檬酸鹽、草酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機酸鹽。又，作為鹼加成鹽，可例舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽、鋁鹽等無機鹼鹽；或三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-

二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇[三(羥基甲基)甲基胺]、第三丁基胺、環己基胺、二環己基胺、N,N-二苄基乙基胺、之有機鹼鹽等。進而，作為「製藥學上所容許之鹽」，亦可例舉與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、天冬胺酸、或麩胺酸等鹼性胺基酸或酸性胺基酸之胺基酸鹽。

【0071】

原料化合物及中間物之適宜之鹽及作為醫藥品原料可容許之鹽為慣用之無毒性鹽，作為該等，業者可適宜地選擇有機酸鹽(例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲酸鹽或對甲苯磺酸鹽等)及無機酸鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽等)之類的酸加成鹽、與胺基酸(例如精胺酸、天冬胺酸或麩胺酸等)之鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽等)及鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽等)等金屬鹽、銨鹽、或有機鹼鹽(例如三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、二環己基胺鹽或N,N'-二苄基乙二胺鹽等)等其他鹽。

【0072】

於欲獲取本發明之化合物之鹽時，於以鹽之形式獲得本發明之化合物之情形時，只要直接精製即可，又，於以游離之形式獲得之情形時，只要使之溶解或懸浮於適當之有機溶劑中，添加酸或鹼，並藉由通常之方法形成鹽即可。

【0073】

於本發明中，於式(1)所表示之化合物中亦包含將式(1)所表示之化合物中之任1個或2個以上之 ^1H 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 而成的氘轉化體。

於本發明中包含式(1)所表示之化合物、或其製藥學上所容許之鹽。又，本發明之化合物有時亦以水合物及/或與各種溶劑之溶劑合物(乙醇合物等)之形式存在，故而於本發明之化合物中亦包含該等水合物及/或溶劑合物。進而，於本發明中亦包含本發明之化合物(1)之所有互變異構物、存在之所有立體異構物、及所有形態之晶形者、進而該等之混合物。

【0074】

於本發明之化合物(1)之中，存在可存在基於光學活性中心之光學異構物、基於藉由分子內旋轉之束縛所產生之軸手性或平面手性之旋轉對映異構物、其他立體異構物、互變異構物、及幾何異構物等者，包括該等在內之所有可能之異構物及該等之混合物包含於本發明之範圍內。

【0075】

尤其是光學異構物或旋轉對映異構物能夠以外消旋體之形式獲得，或者於使用光學活性之起始原料或中間物之情形時能夠以光學活性體之形式獲得。若需要則可於下述製造法之適當之階段，藉由使用光學活性柱之方法、分步結晶法等公知之分離方法，將所對應之原料、中間物或最終品之外消旋體以物理方式或化學方式拆分成該等之旋光對映體。具體而言，例如於非鏡像異構物法中，藉由使用光學活性拆分劑之反應，由外消旋體形成2種非鏡像異構物。該不同之非鏡像異構物通常物理性質不同，故可藉由分步結晶等公知之方法進行拆分。

【0076】

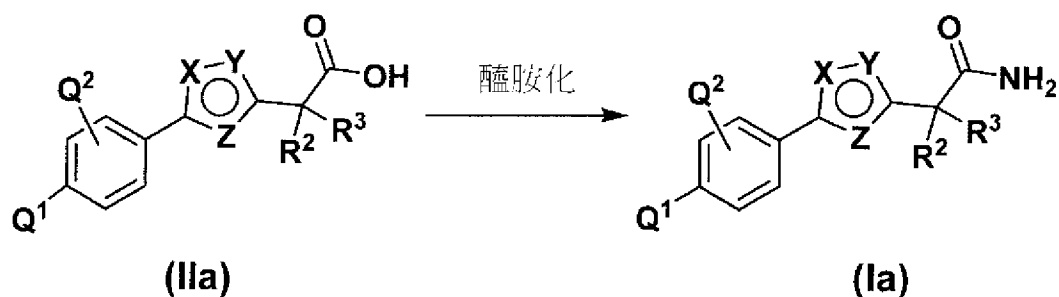
以下說明本發明之化合物之製造方法，但本發明之化合物之製造法並不限定於該等。

【0077】

製造法1

式(I)之化合物之中，下述式(Ia)之化合物可藉由下述製造法製造。

[化28]



(式中， R^2 、 R^3 、 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 及 Z 與項1之定義相同)

【0078】

化合物(Ia)係藉由(IIa)與氨之醯胺化反應而獲得。化合物(IIa)之醯胺化反應可依據常法進行。例如，該反應係藉由將化合物(IIa)轉化為反應性衍生物(例如低級烷基酯、活性酯、酸酐、醯鹵等)，並使之與氨反應而達成。作為活性酯之具體例，可例舉：對硝基苯酯、*N*-羥基琥珀醯亞胺酯、五氟苯酯等。作為酸酐之具體例，可例舉與氯碳酸乙酯、氯碳酸異丁酯、異戊酸、新戊酸等之混合酸酐。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF(Tetrahydrofuran，四氫呋喃)、二噁烷、DME(Dimethyl Ether，二甲醚)、乙腈、DMF(Dimethyl Formamide，二甲基甲醯胺)、甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度並無特別限定，通常選自 -20°C 至所使用之溶劑之沸點之範圍，較佳為 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為30分鐘 \sim 24小時。

【0079】

又，化合物(Ia)亦藉由使化合物(IIa)與 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 等銨鹽於縮合劑之

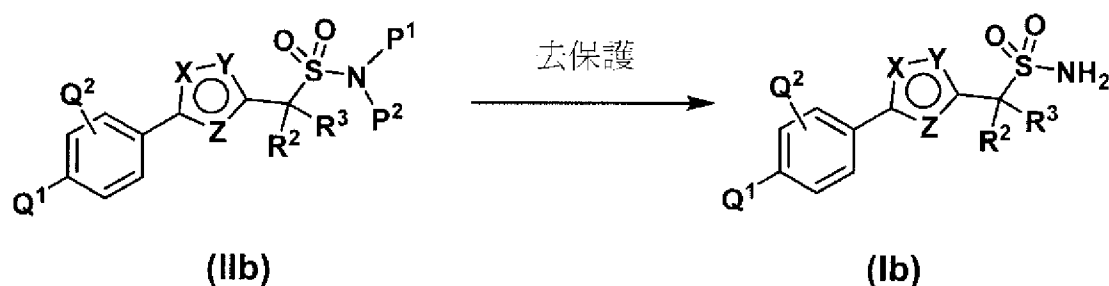
存在下反應而製造。作為縮合劑之具體例，可例舉：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、N,N'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸鹽等。該等縮合劑可單獨使用、或組合該等縮合劑與N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯并三唑等肽合成試劑而使用。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、乙腈、DMF、甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度並無特別限定，通常選自-20℃至所使用之溶劑之沸點之範圍，較佳為0℃～30℃。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0080】

製造法2

式(I)之化合物之中，下述式(1b)之化合物可藉由下述製造法製造。

[化29]



(式中， R^2 、 R^3 、 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 及 Z 與項1之定義相同。 P^1 為2,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基等可於酸性條件下去除之氮原子之保護基， P^2 為氫、或2,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基等可於酸性條件下去除之氮原子之保護基)

【0081】

化合物(Ib)係藉由對化合物(IIb)進行去保護而獲得。化合物(IIb)之去

保護可依據常法進行。例如，該反應係藉由使化合物(IIb)與三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸等有機強酸、或鹽酸、硫酸、硝酸等無機強酸反應而達成。

【0082】

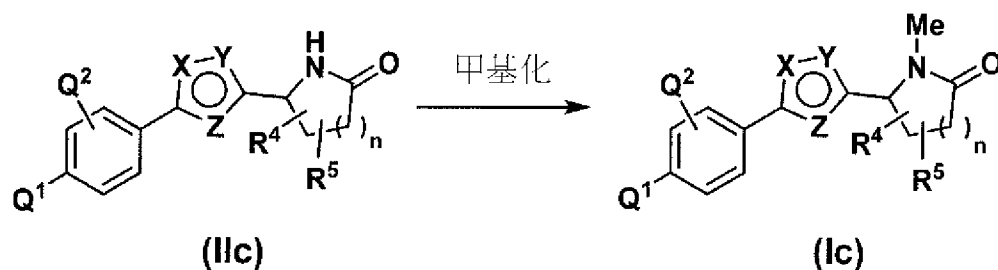
化合物(IIb)之去保護係於溶劑中或無溶劑下進行。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：甲苯、THF、二噁烷、DME、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、丙酮、乙腈、DMF、DMSO(dimethylsulfoxide，二甲基亞砜)等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。再者，作為化合物(IIb)中之氮原子之保護基，除2,4-二甲氧基苄基以外，亦可使用第三丁氧基羰基、第三丁基、對甲氧基苄基等於酸性條件下裂開之保護基，根據保護基之種類，保護基之數量亦可為1個。反應溫度根據所使用之原料化合物之種類等而有所不同，通常為約-30℃～約150℃，較佳為約-10℃～約70℃。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0083】

製造法3

式(I)之化合物之中，下述式(1c)之化合物可藉由下述製造法製造。

[化30]



(式中， R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 、 Z 及 n 與項1之定義相同)

【0084】

化合物(Ic)係藉由將化合物(IIc)甲基化而獲得。化合物(IIc)之甲基化可依據常法進行。例如，該反應係藉由在適當之溶劑中，於鹼存在下使化合物(IIc)與碘甲烷、溴甲烷、二甲基硫酸等甲基化劑反應而達成。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：甲苯、THF、二噁烷、DME、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、丙酮、乙腈、DMF、NMP(N-methyl-2-pyrrolidone，N-甲基吡咯烷酮)等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。作為所使用之鹼之具體例，可例舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等氫氧化鹼金屬；氫化鈉、氫化鉀等氫化鹼金屬；第三丁醇鉀、甲醇鈉等烷氧基鹼金屬；碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銨等碳酸鹼金屬。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為約-30℃～約150℃，較佳為約-10℃～約70℃。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0085】

上述製造法1、2及3中所製造之式(Ia)、(Ib)及(Ic)之化合物可藉由層析法、再結晶等通常之方法進行單離、精製。

【0086】

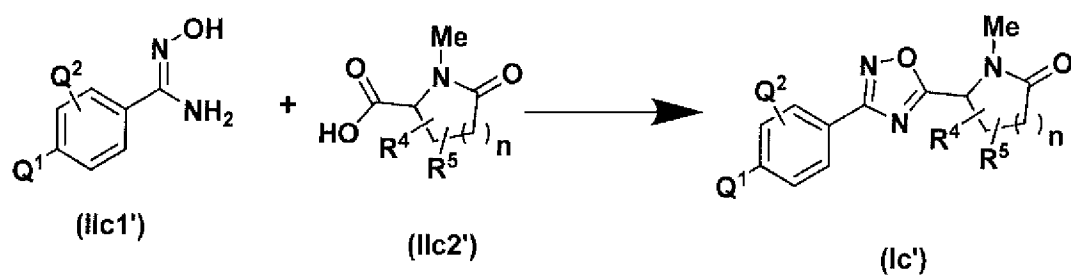
上述製造法1、2及3中所使用之原料化合物可藉由下述方法製造。

【0087】

製造法4

又，式(I)之化合物之中，下述式(1c')之化合物亦可藉由下述製造法製造。

[化31]



(式中， R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、及 n 與項1之定義相同)

【0088】

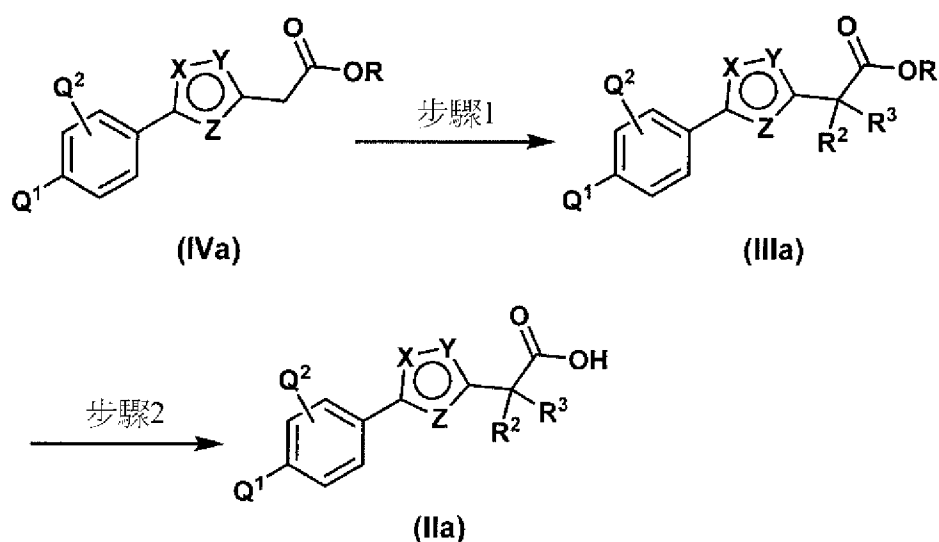
化合物(Ic')係藉由使化合物(IIc1')與化合物(IIc2')於縮合劑之存在下反應而製造。作為縮合劑之具體例，可例舉：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、N,N'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸鹽、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎊六氟磷酸鹽、1-(氯-1-吡咯啶基亞甲基)吡咯烷鎊六氟磷酸鹽、溴三(吡咯烷基)磷六氟磷酸鹽、丙基膦酸酐等。該等縮合劑可單獨使用，或組合該等縮合劑與N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯并三唑等肽合成試劑而使用。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、乙腈、DMF、甲苯、吡啶、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0089】

製造法5

上述製造法1中所使用之化合物(IIa)係依據下述反應式所表示之方法製造。

[化32]



(式中，R²、R³、Q¹、Q²、X、Y及Z與項1之定義相同，R為C₁₋₆烷基)

【0090】

(步驟1)

化合物(IIIa)係藉由使化合物(IVa)烷基化而獲得。步驟1之烷基化反應可依據常法進行。例如該反應係藉由如下方法進行：藉由在適當之溶劑中，於鹼存在下使化合物(IVa)與R²X或R³X所表示之烷基鹵化物或環烷基鹵化物反應。又，關於與R²及R³所鍵結之碳原子一同形成C₃₋₆環烷基或4-6員之飽和雜環的化合物，其係藉由在上述反應條件下使化合物(IVa)與相應之二鹵化物(例如X-(CH₂)_n-X(n表示3~6之整數，X表示鹵素))反應而形成。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、乙腈、DMF、甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。作為所使用之鹼之具體例，可例舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等氫氧化鹼金屬；氫化鈉、氫化鉀等氫化鹼金屬；第三丁醇鉀、甲醇鈉等烷氧基鹼金屬；碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸銻等碳酸鹼金屬。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為0~200℃，較佳為20~150℃。反應時

間通常為30分鐘～24小時。

【0091】

(步驟2)

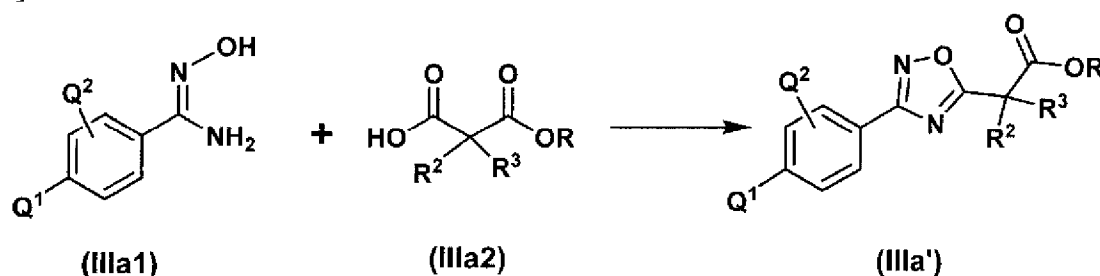
化合物(IIa)係藉由使化合物(IIIa)水解而獲得。步驟2之水解反應可依據常法進行。例如，該反應係藉由在適當之溶劑中，於酸性或鹼性條件下使化合物(IIIa)與水接觸而進行。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、丙酮、乙腈、DMF、DMSO、甲醇、乙醇、異丙醇、水等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。作為所使用之酸之具體例，可例舉鹽酸、硫酸等無機酸。又，作為所使用之鹼之具體例，可例舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等氫氧化鹼金屬、第三丁醇鉀等烷氧基鹼金屬、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鋰等碳酸鹼金屬。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為0～150℃，較佳為20～100℃。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0092】

製造法6

上述製造法5中所使用之化合物(IIIa)之中，(IIIa')係藉由化合物(IIIa1)與化合物(IIIa2)之縮合脫水環化反應而製造。

[化33]



(式中， R^2 、 R^3 、 Q^1 及 Q^2 與項1之定義相同，R為 C_{1-6} 烷基)

【0093】

化合物(IIIa1)與化合物(IIIa2)之縮合脫水環化反應可依據常法進行。例如，該反應係藉由將化合物(IIIa2)轉化為反應性衍生物(例如低級烷基酯、活性酯、酸酐、醯鹵等)，並使之與化合物(IIIa1)反應而達成。作為活性酯之具體例，可例舉：對硝基苯酯、N-羥基琥珀醯亞胺酯、五氟苯酯等。作為酸酐之具體例，可例舉與氯碳酸乙酯、氯碳酸異丁酯、異戊酸、新戊酸等之混合酸酐。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、乙腈、DMF、甲苯、吡啶或乙酸乙酯、乙酸異丙酯等酯類，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為-100~200℃，較佳為-30~150℃。反應時間通常為30分鐘~24小時。

【0094】

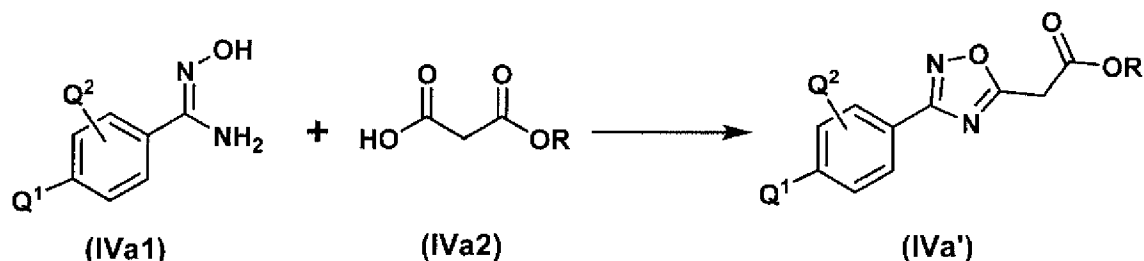
又，化合物(IIIa')亦藉由使化合物(IIIa1)與化合物(IIIa2)於縮合劑之存在下反應而製造。作為縮合劑之具體例，可例舉：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、N,N'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸鹽等。該等縮合劑可單獨使用，或組合該等縮合劑與N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯并三唑等肽合成試劑而使用。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉：THF、二噁烷、DME、乙腈、DMF、甲苯、吡啶、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為-100~200℃，較佳為-30~150℃。反應時間通常為30分鐘~24小時。

【0095】

製造法7

上述製造法5中所使用之化合物(IVa)之中，(IVa')係藉由化合物(IVa1)與化合物(IVa2)之縮合脫水環化反應而製造。

[化34]



(式中，Q¹及Q²與項1之定義相同，R為C₁₋₆烷基)

【0096】

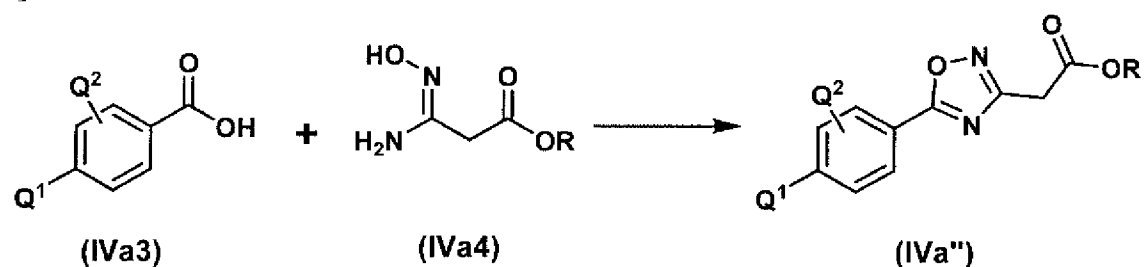
化合物(IVa')係使用化合物(IVa1)及化合物(IVa2)，並依據製造法6中所記載之方法製造。

【0097】

製造法8

上述製造法5中所使用之化合物(IVa)之中，(IVa'')係藉由化合物(IVa3)與化合物(IVa4)之縮合脫水環化反應而製造。

[化35]



(式中，Q¹及Q²與項1之定義相同，R為C₁₋₆烷基)

【0098】

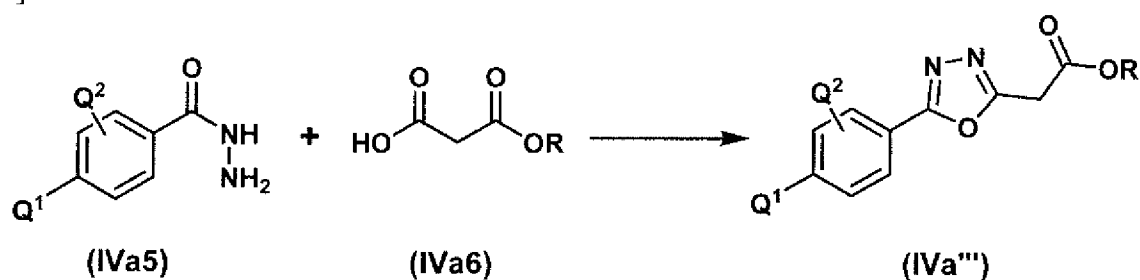
化合物(IVa'')係使用化合物(IVa3)及化合物(IVa4)，並依據製造法6中所記載之方法製造。

【0099】

製造法9

上述製造法5中所使用之化合物(IVa)之中，(IVa''')係藉由化合物(IVa5)與化合物(IVa6)之縮合脫水環化反應而製造。

[化36]



(式中，Q¹及Q²與項1之定義相同，R為C₁₋₆烷基)

【0100】

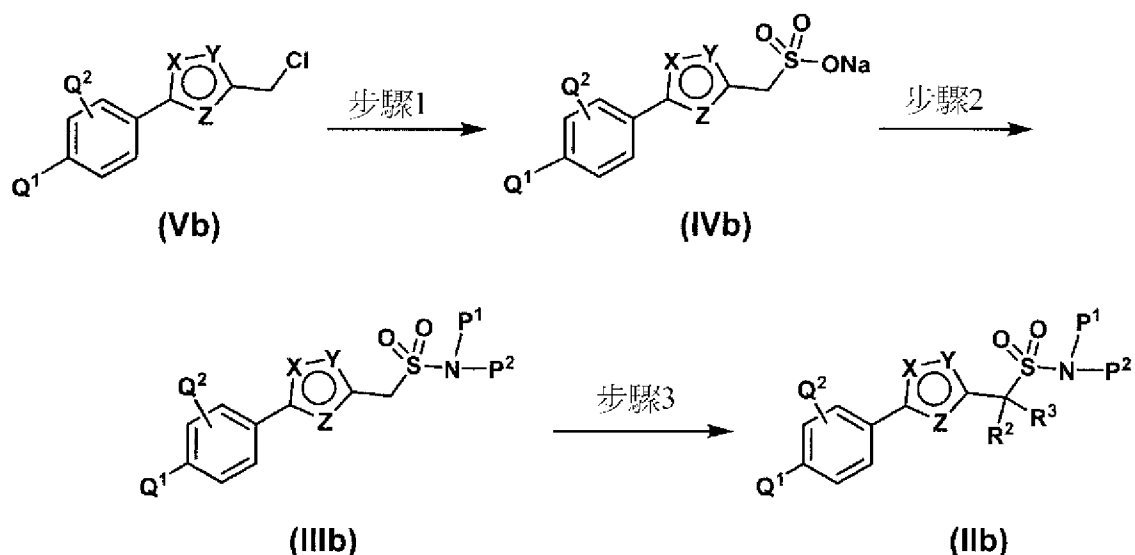
化合物(IVa''')係使用化合物(IVa5)及化合物(IVa6)，並依據製造法6中所記載之方法製造。再者，於藉由脫水環化反應製造1,3,4-噁二唑環時，藉由使作為添加劑之氧氯化磷或伯吉斯試劑等脫水劑共存而製造。

【0101】

製造法10

上述製造法2中所使用之化合物(IIb)係依據下述反應式所表示之方法製造。

[化37]



(式中， R^2 、 R^3 、 Q^1 、 Q^2 、 X 、 Y 及 Z 與項1之定義相同。 P^1 為2,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基等可於酸性條件下去除之氮原子之保護基， P^2 為氫、或2,4-二甲氧基苄基、對甲氧基苄基等可於酸性條件下去除之氮原子之保護基)

【0102】

(步驟1)

化合物(IVb)係藉由使化合物(Vb)與亞硫酸鈉反應而獲得。步驟1之置換反應可依據常法進行。例如，該反應係藉由使亞硫酸鈉與適當之溶劑接觸而進行。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉： Et_2O 、THF、二噁烷、DME等醚類或甲醇、乙醇、異丙醇等醇類、甲苯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為 $-100^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ ，較佳為 $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ 。反應時間通常為30分鐘 \sim 24小時。

【0103】

(步驟2)

化合物(IIIb)係藉由使化合物(IVb)磺醯胺化而獲得。步驟2之磺醯胺

化可依據常法進行。例如，該反應係藉由將化合物(IVb)轉化為磺醯氯後，使之與胺反應而達成。向磺醯氯之轉化係藉由使氧氯化磷於溶劑中或無溶劑中起作用而進行。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉： Et_2O 、THF、二噁烷、DME、甲苯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為 $-100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ ，較佳為 $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0104】

作為步驟2之中間物之磺醯氯向磺醯胺之轉化係藉由如下方法進行：於溶劑中於鹼存在下或不存在下，使利用可於酸性條件下去除之保護基進行單取代或二取代而成之胺 NHP^1P^2 起作用。作為溶劑之具體例，應依據原料化合物之種類等來選擇，例如可例舉： Et_2O 、THF、二噁烷、DME、DMF、乙腈、甲苯等，可單獨使用或以混合溶劑之形式使用。又，作為所使用之鹼之具體例，可例舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等氫氧化鹼金屬；第三丁醇鉀等烷氧基鹼金屬；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鋰等碳酸鹼金屬；三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶等有機鹼。反應溫度根據所使用之原料化合物及試劑之種類等而有所不同，通常為 $-100^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ ，較佳為 $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 。反應時間通常為30分鐘～24小時。

【0105】

(步驟3)

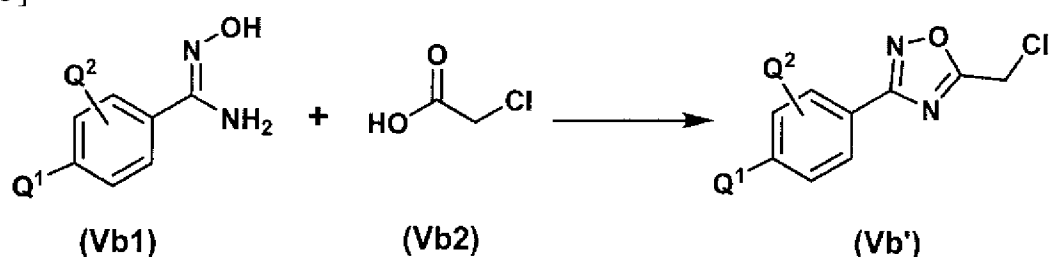
化合物(IIb)係藉由使化合物(IIIb)烷基化而獲得。化合物(IIb)係使用化合物(IIIb)，並依據製造法5步驟1中所記載之方法製造。

【0106】

製造法11

上述製造法10中所使用之化合物(Vb)之中，(Vb')係藉由化合物(Vb1)與化合物(Vb2)之縮合脫水環化反應而製造。

[化38]



(式中， Q^1 及 Q^2 與項1之定義相同)

【0107】

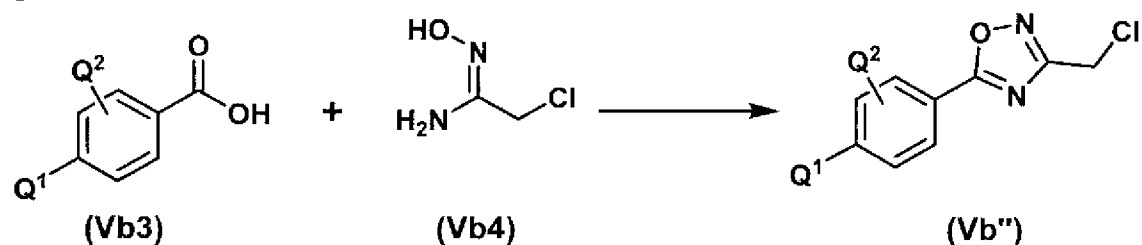
化合物(Vb')係使用化合物(Vb1)及化合物(Vb2)，並依據製造法6中所記載之方法製造。

【0108】

製造法12

上述製造法10中所使用之化合物(Vb)之中，(Vb'')係藉由化合物(Vb3)與化合物(Vb4)之縮合脫水環化反應而製造。

[化39]



(式中， Q^1 及 Q^2 與項1之定義相同)

【0109】

化合物(Vb'')係使用化合物(Vb3)及化合物(Vab)，並依據製造法6中

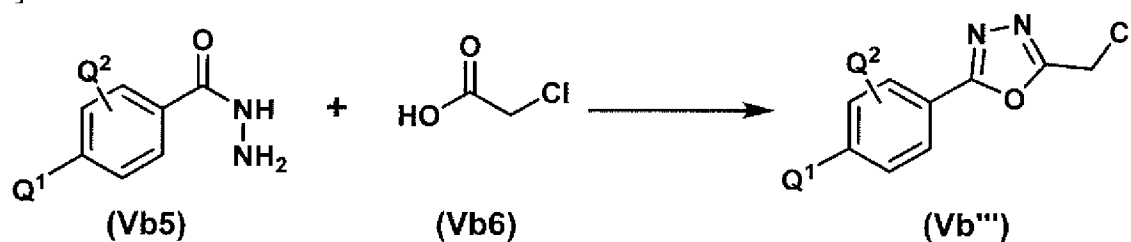
所記載之方法製造。

【0110】

製造法13

上述製造法10中所使用之化合物(Vb)之中，(Vb''')係藉由化合物(Vb5)與化合物(Vb6)之縮合脫水環化反應而製造。

[化40]



(式中，Q¹及Q²與項1之定義相同)

【0111】

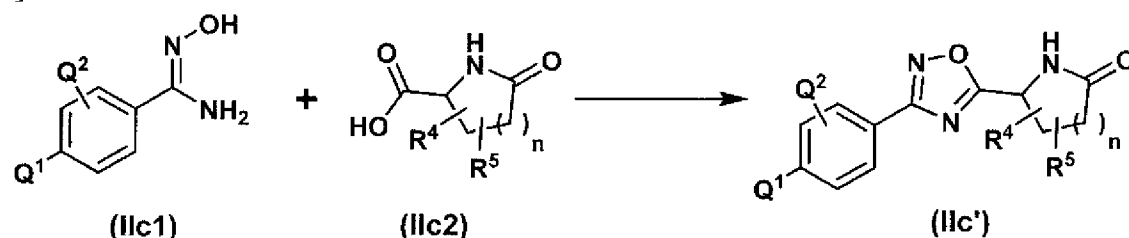
化合物(Vb''')係使用化合物(Vb5)及化合物(Vb6)，並依據製造法9中所記載之方法製造。

【0112】

製造法14

上述製造法3中所使用之化合物(IIc)之中，(IIc')係藉由化合物(IIc1)與化合物(IIc2)之縮合脫水環化反應而製造。

[化41]



(式中，R⁴、R⁵、Q¹、Q²、及n與項1之定義相同)

【0113】

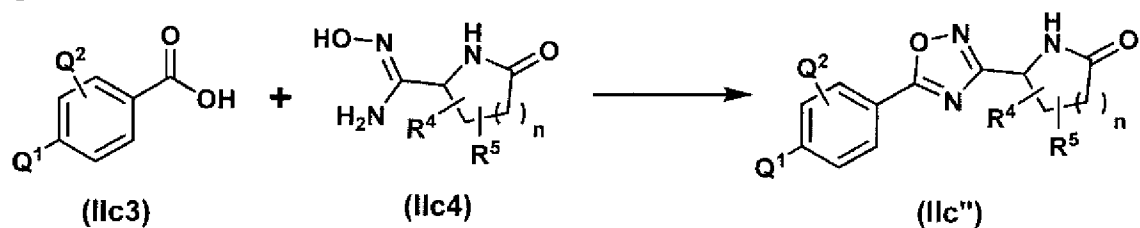
化合物(IIc')係使用化合物(IIc1)及化合物(IIc2)，並依據製造法6中所記載之方法製造。

【0114】

製造法15

上述製造法3中所使用之化合物(IIc)之中，(IIc'')係藉由化合物(IIc3)與化合物(IIc4)之縮合脫水環化反應而製造。

[化42]



(式中， R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、及 n 與項1之定義相同)

【0115】

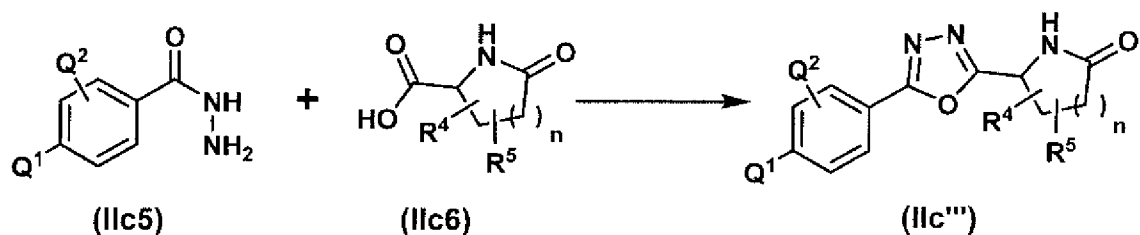
化合物(IIc'')係使用化合物(IIc3)及化合物(IIc4)，並依據製造法6中所記載之方法製造。

【0116】

製造法16

上述製造法3中所使用之化合物(IIc)之中，(IIc''')係藉由化合物(IIc5)與化合物(IIc6)之縮合脫水環化反應而製造。

[化43]



(式中， R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、及 n 與項1之定義相同)

【0117】

化合物(IIc^{'''})係使用化合物(IIc5)及化合物(IIc6)，並依據製造法9中所記載之方法製造。

【0118】

式(1)所表示之本發明之化合物或其中間物可藉由業者所公知之方法進行分離、精製。例如可例舉：萃取、分配、再沈澱、管柱層析法(例如矽膠管柱層析法、離子交換管柱層析法或製備液相層析法)或再結晶等。

作為再結晶溶劑，例如可使用甲醇、乙醇或2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；苯或甲苯等芳香族烴系溶劑；丙酮等酮系溶劑；二氯甲烷或氯仿等鹵素系溶劑；己烷等烴系溶劑；二甲基甲醯胺或乙腈等非質子系溶劑；水；或該等之混合溶劑等。作為其他精製方法，可使用實驗化學講座(日本化學會編、丸善)1卷等中所記載之方法等。又，本發明之化合物之分子結構的確定可參照來自各原料化合物之結構，藉由核磁共振法、紅外吸收法、圓二色光譜分析法等分光學方法、及質譜法而容易地進行。

【0119】

又，上述製造方法中之中間物或最終產物亦可藉由如下方法而向本發明中所含之其他化合物引導：對其官能基適當進行轉化；又，尤其自胺基、羥基、羰基、鹵素等使各種側鏈擴展；及此時視需要進行上述保護、去保護。官能基之轉化及側鏈之擴展可藉由通常進行之一般方法(例如參照Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)等)來進行。

【0120】

式(1)所表示之本發明之化合物或其製藥學上所容許之鹽中，有時會產生不對稱或含有具有不對稱碳之取代基，於此種化合物中存在光學異構物。於本發明之化合物中亦包含該等各異構物之混合物或經單離而成者，可依據通常之方法製造。作為製造方法，例如可例舉：使用具有不對稱點之原料之方法、或於中途階段導入不對稱之方法。例如，於光學異構物之情形時，藉由使用光學活性之原料、或於製造步驟之適當之階段進行光學拆分等，可獲得光學異構物。作為光學拆分法，例如可例舉如下非鏡像異構物法：於式(1)所表示之化合物或其中間物具有鹼性官能基之情形時，於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑；或選自上述溶劑中之2種以上之混合溶劑)，使用光學活性之酸(例如苦杏仁酸、N-苄氧基丙胺酸、乳酸等單羧酸；酒石酸、鄰二亞異丙基酒石酸、蘋果酸等二羧酸；樟腦磺酸、溴樟腦磺酸等磺酸)而形成鹽。於式(1)所表示之本發明之化合物或其中間物具有羧基等酸性官能基之情形時，亦可藉由使用光學活性之胺(例如1-苯基乙基胺、奎寧、奎尼丁、辛可尼丁、辛可寧、番木鱉鹼等有機胺)形成鹽，而進行光學拆分。

【0121】

作為形成鹽之溫度，選自 -50°C 至溶劑之沸點之範圍、較佳為 0°C 至沸點之範圍、更佳為室溫至溶劑之沸點之範圍。為了提高光學純度，較理想為暫時將溫度提高至溶劑之沸點附近。於濾取所析出之鹽時，視需要可進行冷卻，提高產率。關於光學活性之酸或胺之使用量，相對於原料物質，較適當為約0.5~約2.0當量之範圍、較佳為1當量前後之範圍。視需要亦可使結晶於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙

醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑；或選自上述溶劑中之2種以上之混合溶劑)進行再結晶，而獲得高純度之光學活性之鹽。又，視需要亦可藉由通常之方法利用酸或鹼對經光學拆分之鹽進行處理，而以游離體之形式獲得。

【0122】

以上所說明之各製造法中之原料、中間物之中，關於未特別再次記載其製造法者，可為市售化合物，或者由市售化合物藉由業者所公知之方法、或依據其之方法進行合成。

【0123】

本發明之新穎噁二唑衍生物由於具有抗痙攣活性及GABA-A受體活化作用(GABA神經系統活化作用)，故可成為與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑。又，本發明之新穎噁二唑衍生物由於具有GABA-A受體活化作用、及/或增強興奮(E)與抑制(I)之平衡(E/I平衡)中之抑制(I)之作用，故可成為神經系統疾病或精神疾病之治療劑及/或預防劑。作為神經系統疾病或精神疾病，可例舉：癲癇(例如癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症、韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、拉斯穆森症候群等)、神經性疼痛、發育障礙、自閉症、躁鬱症、思覺失調症、阿茲海默症或其他癡呆症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症、與癲癇併發或不與癲癇併發之抑鬱症狀、焦慮症、強迫症、伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。本發明之新穎噁二唑衍生物較佳

為可成為癲癇(癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症、韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、拉斯穆森症候群等)之治療劑及/或預防劑。

再者，於本發明中，所謂「預防」係指對未發作疾病之健康人投予本發明之有效成分之行為，例如其目的在於防止疾病發作。所謂「治療」係指對經醫師診斷發作了疾病之人(患者)投予本發明之有效成分之行為。罹患該疾病之患者為了抑制與該疾病相關之發作而服用的行為亦相當於此處之「預防」或「治療」。

【0124】

本發明之新穎噁二唑衍生物由於具有GABA-A受體活化作用、及/或增強興奮(E)與抑制(I)之平衡(E/I平衡)中之抑制(I)之作用，故可成為神經系統疾病或精神疾病之治療劑及/或預防劑。

又，本發明之新穎噁二唑衍生物可成為E/I平衡中之興奮(E)亢進及/或抑制(I)降低之疾病之治療劑及/或預防劑。

作為神經系統疾病或精神疾病，可例舉：癲癇、神經性疼痛、神經發展障礙症、躁鬱症及相關障礙症、思覺失調譜系疾病、阿茲海默症或其他神經認知障礙症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症、抑鬱症候群、焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群、睡-醒障礙症、及/或伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。

【0125】

本發明之新穎噁二唑衍生物由於具有抗痙攣活性及GABA-A受體活

化作用(GABA神經系統活化作用)，故可成為與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑。

作為與GABA神經系統功能降低相關之疾病，可例舉：癲癇、神經性疼痛、神經發展障礙症、躁鬱症及相關障礙症、思覺失調譜系疾病、阿茲海默症或其他神經認知障礙症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症、抑鬱症候群、焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群、睡-醒障礙症、及/或伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。

【0126】

作為上述癲癇，例如可例舉：癲癇發作(包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作)、癲癇重積症、韋斯特症候群、德拉韋特症候群、雷葛氏症候群、常染色體顯性遺傳性夜間額葉癲癇(ADNFLE)、Angelman氏症候群(Angelman syndrome)、結節性硬化症、作為明確之特定症狀特點之伴海馬硬化性顳葉內側癲癇、及/或拉斯穆森症候群等。尤為適宜地用於德拉韋特症候群、雷葛氏症候群及/或Angelman氏症候群。

【0127】

作為上述抑鬱症候群，例如可例舉：伴有焦慮性苦痛之抑鬱障礙群、伴有混合性之特徵之抑鬱障礙群、伴有憂鬱病之特徵之抑鬱障礙群、伴有非典型特徵之抑鬱障礙群、伴有與情感一致之精神病性特徵之抑鬱障礙群、伴有與情感不一致之精神病性特徵之抑鬱障礙群、伴有緊張症(catatonia)之抑鬱障礙群、周產期發病、季節型抑鬱障礙群、破壞性情緒失調障礙(Disruptive Mood Dysregulation Disorder)、抑鬱症/重度抑鬱症性障礙、持續性抑鬱障礙、經前情緒障礙(premenstrual dysphoric

disorder)、物質、藥物所致之抑鬱障礙(substance/medication-induced disorder)、由其他醫學疾病所導致之抑鬱障礙、其他特定之抑鬱障礙、及/或無法特定之抑鬱障礙等。尤為適宜地用於抑鬱症/重度抑鬱症性障礙。

【0128】

作為上述焦慮症，例如可例舉：分離焦慮症、選擇性緘默症(selective mutism)、特定對象恐懼症(specific phobia)、社交恐懼症(social anxiety disorder)、恐慌症、驚恐發作、畏曠症(agoraphobia)、廣泛性焦慮症、物質、藥物所致之焦慮症、由其他醫學疾病所引起之焦慮症、其他特定之焦慮症、及/或無法特定之焦慮症等。

【0129】

作為上述躁鬱症及相關障礙症，例如可例舉：第一型躁鬱症(bipolar I disorder)、第二型躁鬱症(bipolar II disorder)、循環性情感疾患、物質、藥物所致之躁鬱症及相關障礙、由其他醫學疾病所引起之躁鬱症及相關障礙、其他特定之躁鬱症及相關障礙、及/或無法特定之躁鬱症及相關障礙等。該等進而包括伴隨上述躁鬱症及相關障礙症之抑鬱症狀、抑鬱狀態或焦慮症狀。

【0130】

再者，於本發明中，所謂「預防」係指對未發作疾病之健康人投予本發明之有效成分之行為，例如其目的在於防止疾病發作。所謂「治療」係指對經醫師診斷發作了疾病之人(患者)投予本發明之有效成分之行為。罹患該疾病之患者為了抑制與該疾病相關之發作而服用的行為亦相當於此處之「預防」或「治療」。

【0131】

作為本發明之化合物之投予途徑，可為經口投予、非經口投予或直腸內投予中之任一種，其一日投予量根據化合物之種類、投予方法、患者之症狀、年齡等而有所不同。例如，於經口投予之情形時，通常可分成1～數次對人類或哺乳動物每1 kg體重投予約0.01～1000 mg、進而較佳為約0.1～500 mg。於靜脈注射等非經口投予之情形時，通常，例如可對人類或哺乳動物每1 kg體重投予約0.01 mg～300 mg、進而較佳為約1 mg～100 mg。

【0132】

本發明之化合物可藉由經口投予或非經口投予，直接投予或使用適當之劑型製成製劑來投予。劑型例如可例舉：錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、敷劑等，但並不限定於此。製劑係使用藥學上所容許之添加劑，並藉由公知之方法製造。

添加劑視目的可使用賦形劑、崩解劑、黏合劑、塑化劑、潤滑劑、包衣劑、溶解劑、增溶劑、增黏劑、分散劑、穩定劑、甜味劑、香料等。具體而言，例如可例舉：乳糖、甘露醇、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、玉米澱粉、部分 α 化澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、硬脂酸鎂、反丁烯二酸硬脂酯鈉、聚乙二醇、丙二醇、氧化鈦、滑石等。

【0133】

本發明之化合物可與分類為抗癲癇藥、抗抑鬱藥、或抗精神病藥之至少1種以上之藥劑併用。再者，此處，所謂併用係作為除了本發明之化合物以外另外製備之製劑而投予之形態，可與含有本發明之化合物之製劑同時對投予對象投予，亦可隔開時間差投予。作為分類為抗癲癇藥之藥

劑，例如可例舉：抑制鈉通道之苯妥英、丙戊酸、卡巴氮平、拉莫三吡、托吡酯等；抑制鈣通道之乙琥胺、唑尼沙胺等；抑制AMPA(Aminomethylphosphonic Acid，胺甲基膦酸)受體之吡侖帕奈(Perampanel)、提高GABA神經系統之作用之苯二氮吡系之藥劑(二氮吡、氯硝西洋、甲酮氮平等)、巴比妥系之藥劑(苯巴比妥等)、加巴潘汀、胺己烯酸(Vigabatrin)等。作為分類為抗抑鬱藥之藥劑，例如可例舉：稱為SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors，選擇性血清素再吸收抑制劑)之氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、舍曲林、西酞普蘭等；稱為SNRI(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors，血清素與去甲腎上腺素再吸收抑制劑)之度洛西汀、米那普侖等；稱為三環系抗抑鬱藥之丙咪吡、阿密曲替林、氯米帕明、阿莫沙平等。作為分類為抗精神病藥之藥劑，例如可例舉：稱為典型抗精神病藥之氟哌啶醇、螺哌隆、氯丙吡等；稱為SDA(Serotonin-Dopamine Antagonist，5-羥色胺-多巴胺拮抗劑)之利培酮、喹硫平、奧氮平、氯氮平(Clozapine)、哌羅匹隆(Perospirone)、阿立哌唑(Aripiprazole)等。

[實施例]

【0134】

以下藉由參考例、實施例及試驗例更具體地說明本發明，但本發明當然並不限定於此。再者，以下之參考例及實施例中所示之化合物名未必為依據IUPAC命名法之名稱。

【0135】

為了簡化說明書之記載，有時亦於參考例、實施例及實施例中之表中使用如下所示之縮寫。作為用作取代基之縮寫，Me指甲基，Ph指苯

基。THF指四氫呋喃，DMF指N,N-二甲基甲醯胺，DME指1,2-二甲氧基乙烷，DMSO指二甲基亞砜，TFA指三氟乙酸，MeCN指乙腈。n-指正，t-指第三。作為用於NMR(Nuclear Magnetic Resonance，核磁共振)之符號，s指單峰，d指二重峰，dd指雙二重峰，t指三重峰，td指三二重峰，q指四重峰，m指多重峰，br指寬峰，brs指寬單峰，brm指寬多重峰，及J指耦合常數。

【0136】

高速液相層析質譜儀；LCMS之測定條件如下所述，以MH⁺表示觀察到之質譜分析值[MS(m/z)]，以Rt(分鐘)表示保持時間。

【0137】

測定設備：Waters ACQUITY™ UltraPerformance LC

管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1×30 mm column

溶劑：A液：0.05% HCOOH/H₂O、B液：CH₃CN

梯度條件：

0.0-1.3分鐘；A/B = 90/10～5/95(線性梯度)

1.3-1.5分鐘；A/B = 90/10

流速：0.80 mL/min

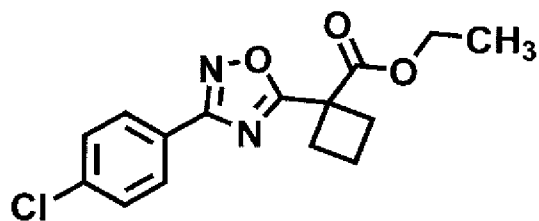
UV：220 nm、254 nm

管柱溫度：40℃

【0138】

參考例1：1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丁烷-1-羧酸乙酯

[化44]



向環丁烷-1,1-二羧酸單乙酯(100 mg)中加入亞硫醯氯(93 μ l)，進行5小時加熱回流。減壓濃縮後，利用甲苯進行共沸，以油狀物之形式獲得1-(氯羰基)環丁烷-1-羧酸乙酯。使其溶解於丙酮(2.64 ml)中，加入4-氯苯甲醯胺脞(90 mg)與碳酸鉀(109 mg)，於50度加熱下攪拌1小時。藉由過濾去除固體，將濾液濃縮後，使殘渣溶解於甲苯(2.64 ml)中，並進行6小時加熱回流。將溶劑減壓蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；6：1)對殘渣進行精製，以固體形式獲得參考例1之化合物(138 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H), 2.08 - 2.23 (m, 2H), 2.76 - 2.84 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 2H).

【0139】

參考例2~11：

使用相應之原料化合物，與參考例1中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表1所示之化合物。

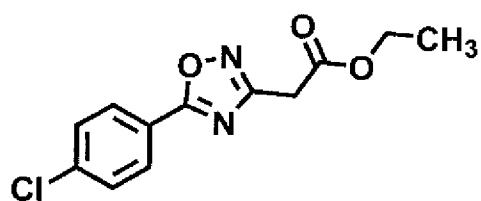
[表1]

參考例	結構式	參考例	結構式
2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	

【0140】

參考例12：2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙酸乙酯

[化45]



向3-(羥基胺基)-3-亞胺基丙酸乙酯(4.00 g)之吡啶(40 ml)溶液中加入4-氯苯甲醯氯(3.48 ml)，於室溫下攪拌2小時。進而於90度加熱下攪拌20小時後，將反應溶液減壓濃縮，使殘渣溶解於乙酸乙酯中。利用10%檸檬酸水溶液、飽和鹽水洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥後，將溶劑減壓蒸餾去除。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；2：1)對殘渣進行精製，

以固體形式獲得參考例12之化合物(4.60 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

【0141】

參考例13~14：

使用相應之原料化合物，與參考例12中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表2所示之化合物。

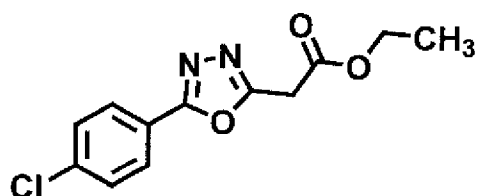
[表2]

參考例	結構式	參考例	結構式
13		14	

【0142】

參考例15：2-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]乙酸乙酯

[化46]



向4-氯苯醯肼(500 mg)與乙基丙二醯氯(0.37 ml)之THF(10 ml)懸浮液中加入三乙基胺(0.86 ml)，於室溫下攪拌2小時後，進行減壓濃縮。使所獲得之殘渣溶解於氯仿(10 ml)中，加入伯吉斯試劑(1.54 g)，進行6小時加熱回流後，進行減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；2：1)對殘渣進行精製，以固體形式獲得參考例15之化合物(598 mg)。

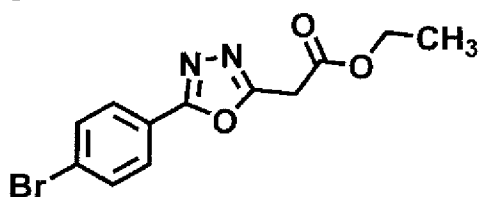
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 2H).

【0143】

參考例16：

使用相應之原料化合物，與參考例15中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得參考例16之化合物。

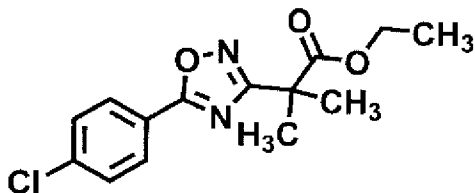
[化47]



【0144】

參考例17：2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙酸乙酯

[化48]



向參考例12之化合物(1.60 g)之DMF(16 ml)溶液中加入碳酸銨(7.82 g)與碘甲烷(1.12 ml)，於室溫下徹夜攪拌。向反應溶液中加入水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；9：1)對殘渣進行精製，以固體形式獲得參考例17之化合物(1.11 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (t, 3H), 1.67 (s, 6H), 4.17 (q, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 2H).

【0145】

參考例18~21：

使用相應之原料化合物，與參考例17中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表3所示之化合物。

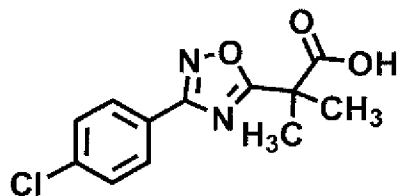
[表3]

參考例	結構式	參考例	結構式
18		19	
20		21	

【0146】

參考例22：2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙酸

[化49]



向參考例3之化合物(3.10 g)之甲醇(20 ml)溶液中加入5 mol/L氫氧化鈉水溶液(7.3 ml)，進行6小時加熱回流。冷卻至室溫後，加入10%檸檬酸水溶液而將pH值調整為4，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和鹽水洗淨有機層，利用無水硫酸鈉進行乾燥後，將溶劑減壓蒸餾去除，以固體形式獲得參考例22之化合物(2.89 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (s, 6H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 2H).

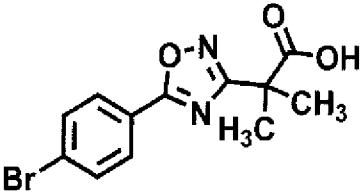
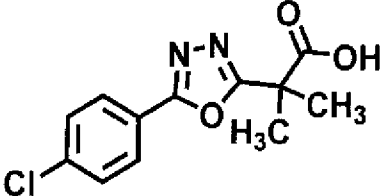
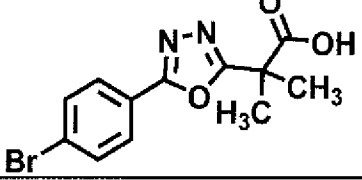
【0147】

參考例23~37：

使用相應之原料化合物，與參考例22中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表4所示之化合物。

[表4]

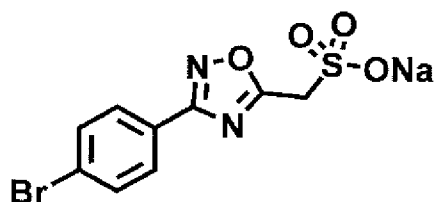
參考例	結構式	參考例	結構式
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
37			

【0148】

參考例38：[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲磺酸鈉

[化50]



向3-(4-溴苯基)-5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑(1.35 g)之乙醇(5 ml)溶液中加入亞硫酸鈉(0.62 g)之水溶液(5 ml)，並進行4小時加熱回流。將溶劑減壓蒸餾去除，以固體形式獲得參考例38之化合物(2.04 g)。

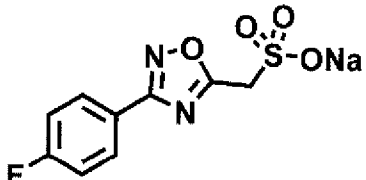
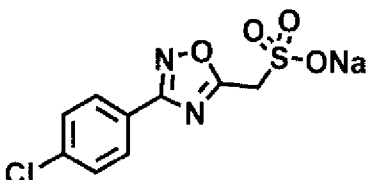
MS (m/z) 317 (MNa⁻), Rt = 0.52 min.

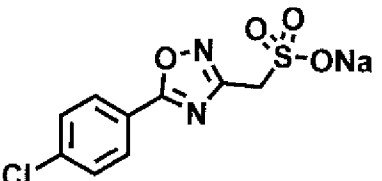
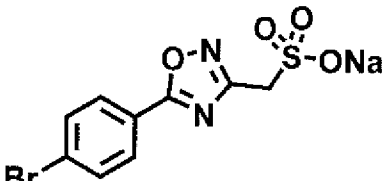
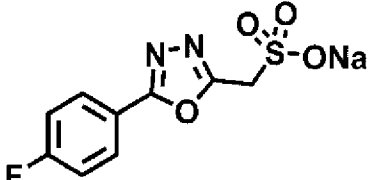
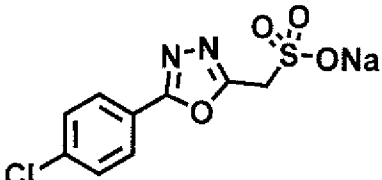
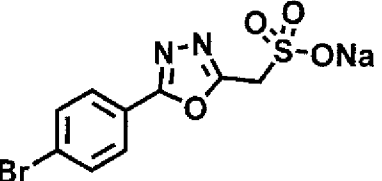
【0149】

參考例39~45：

使用相應之原料化合物，與參考例38中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表5所示之化合物。

[表5]

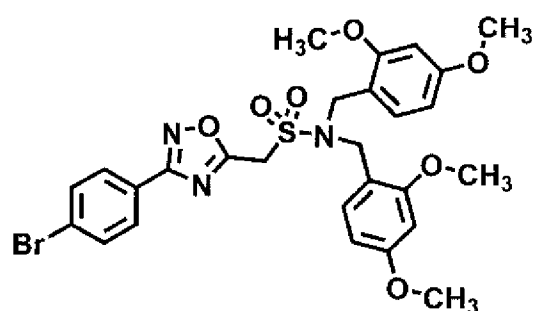
參考例	結構式	參考例	結構式
39		40	

41		42	
43		44	
45			

【0150】

參考例46：1-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N,N-雙(2,4-二甲氧基苄基)甲烷磺醯胺

[化51]



向參考例38之化合物(1.68 g)中加入氧氯化磷(22.5 ml)，進行5小時加熱回流後，進行減壓濃縮。將殘渣加入至THF(20 ml)中，並將其滴加至雙(2,4-二甲氧基苄基)胺(1.56 g)、三乙基胺(2.75 ml)、4-二甲胺基吡啶(0.06 g)之THF(20 ml)溶液中後，於室溫下徹夜攪拌。利用10%檸檬酸水溶液將反應溶液稀釋，並利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；2：1)對殘渣進行精製，以非結晶之形式獲得

參考例46之化合物(1.32 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (s, 12H), 4.38 (s, 2H), 4.38 (s, 4H), 6.43 - 6.46 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.89 - 7.93 (m, 2H).

【0151】

參考例47~53：

使用相應之原料化合物，與參考例46中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表6所示之化合物。

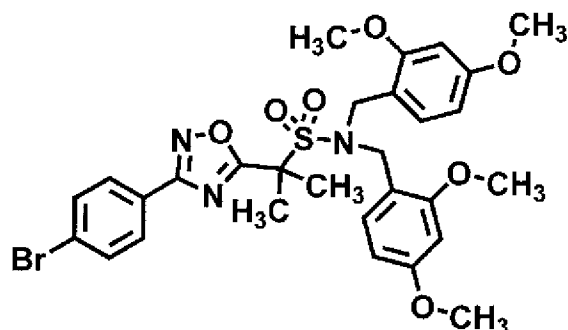
[表6]

參考例	結構式	參考例	結構式
47		48	
49		50	
51		52	
53			

【0152】

參考例54：2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁唑-5-基]-N,N-雙(2,4-二甲氧基苄基)丙烷-2-磺醯胺

[化52]



向參考例46之化合物(250 mg)之DMF(5 ml)溶液中加入碳酸銨(527 mg)與碘甲烷(0.075 ml)，於室溫下徹夜攪拌。向反應溶液中加入水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；1：1)對殘渣進行精製，以非結晶之形式獲得參考例54之化合物(241 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (s, 6H), 3.57 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 4.27 (br s, 4H), 5.43 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H).

【0153】

參考例55~61：

使用相應之原料化合物，與參考例54中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表7所示之化合物。

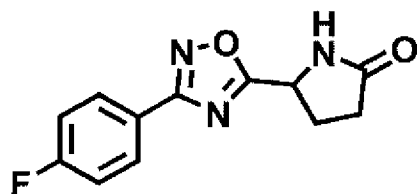
[表7]

參考例	結構式	參考例	結構式
55		56	
57		58	
59		60	
61			

【0154】

參考例62：5-[3(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]吡咯啉-2-酮

[化53]



向4-氟苯甲醯胺肟(1.90 g)、2-吡咯啉酮-5-羧酸(1.59 g)、O-(7-氮雜
 苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(5.16 g)之DME(50 ml)溶
 液中加入N,N-二異丙基乙基胺(4.3 ml)，於室溫下攪拌2小時，並於80℃

加熱下攪拌2小時。向反應溶液中加入水，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和鹽水洗淨有機層後，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將溶劑減壓蒸餾去除後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；1：4)對殘渣進行精製，以固體形式獲得參考例62之化合物(2.30 g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 2.21 - 2.40 (m, 3H), 2.51 - 2.62 (m, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 8.04 - 8.09 (m, 2H), 8.37 (br s, 1H).

【0155】

參考例63~68：

使用相應之原料化合物，與參考例62中所記載之方法同樣地進行反應、處理而獲得表8所示之化合物。

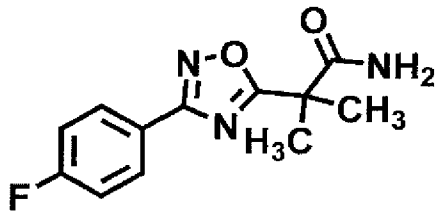
[表8]

參考例	結構式	參考例	結構式
63		64	
65		66	
67		68	

【0156】

實施例1：2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺

[化54]



使參考例23中所獲得之化合物(280 mg)與氯化乙二醯基(0.384 ml)溶解於脫水氯仿(10 ml)中，加入2滴DMF後，於室溫下攪拌1小時。將反應溶液減壓濃縮後，使殘渣溶解於脫水THF(5 ml)中，加入28%氨水溶液(1 ml)，於室溫下徹夜攪拌。將反應溶液減壓濃縮後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；1：1)對殘渣進行精製，以固體形式獲得實施例1之化合物(206 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (s, 6H), 5.43 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H).

MS (m/z) 250 (MH^+), $R_t = 0.69$ min.

【0157】

實施例2-16：

使用相應之原料化合物，與實施例1同樣地進行反應、處理而獲得表9所示之化合物。

[表9]

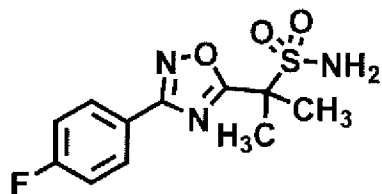
實施例	結構式	¹ H-NMR δ :	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt
2		CDCl ₃ : 1.75 (s, 6H), 5.45 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H)	266/0.80 min
3		CDCl ₃ : 1.77 (s, 6H), 5.49 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 2H)	310/0.80 min
4		CDCl ₃ : 1.70-1.81 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.89 (br s, 1H)	248/0.74 min
5		CDCl ₃ : 1.75-1.86 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 5.80 (br s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H)	264/0.83 min
6		CDCl ₃ : 2.94-3.13 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 2H), 5.11-5.48 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H)	296/0.82 min
7		CDCl ₃ : 3.28-3.39 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 5.64 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H)	314/0.88 min
8		CDCl ₃ : 2.14-2.25 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 5.58 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H)	278/0.81 min
9		CDCl ₃ : 1.70-1.81 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.42-2.56 (m, 4H), 5.44 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H)	292/0.91 min

		(m, 2H) MS (m/z) 292 (MH ⁺), Rt= 0.91 min.	
10		CDCl ₃ : 2.38–2.47 (m, 4H), 3.48–3.54 (m, 2H), 3.92–3.97 (m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 8.06–8.11 (m, 2H)	308/0.66 min
11		CDCl ₃ : 0.80 (t, 6H), 2.03–2.12 (m, 2H), 2.24–2.33 (m, 2H), 5.78 (br s, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 8.00–8.03 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H)	294/0.94 min
12		CDCl ₃ : 1.70 (s, 6H), 5.47 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H), 8.12–8.17 (m, 2H)	250/0.65 min
13		CDCl ₃ : 1.70 (s, 6H), 5.40 (br s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 7.49–7.52 (m, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H)	266/0.73 min
14		CDCl ₃ : 1.72 (s, 6H), 5.46 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 7.69–7.71 (m, 2H), 8.00–8.02 (m, 2H)	310/0.77 min
15		CDCl ₃ : 1.70 (s, 6H), 5.39 (br s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.91–7.94 (m, 2H)	266/0.62 min
16		CDCl ₃ : 1.74 (s, 6H), 5.56 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.88 (d, 2H)	310/0.65 min

【0158】

實施例17：2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺

[化55]



向參考例55中所獲得之化合物之甲苯(20 ml)溶液中加入三氟乙酸(10

ml)，於室溫下攪拌15小時。將反應溶液減壓濃縮後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；1：1)對殘渣進行精製，以固體形式獲得實施例17之化合物(103 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (s, 6H), 4.95 (br s, 2H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H).

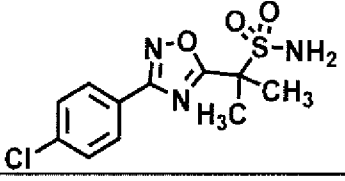
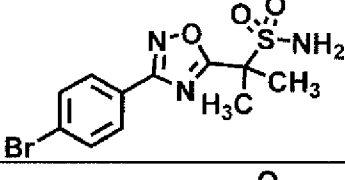
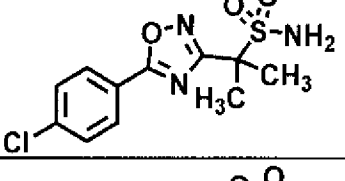
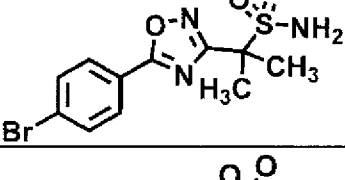
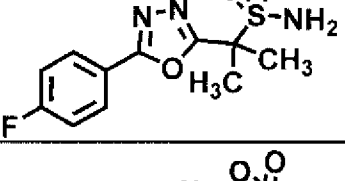
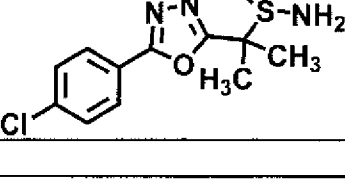
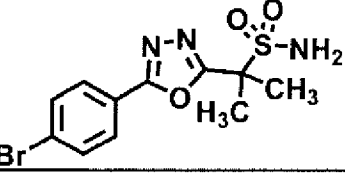
MS (m/z) 286 (MH^+), $R_t = 0.71$ min.

【0159】

實施例18-24：

使用相應之原料化合物，與實施例18同樣地進行反應、處理而獲得表10所示之化合物。

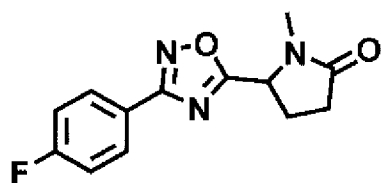
[表10]

實施例	結構式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	LC-MS [M+H] ⁺ /R _t
18		1.98 (s, 6H), 4.93 (br s, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H)	302/0.81 min
19		1.98 (s, 6H), 4.96 (br s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 2H)	346/0.83 min
20		1.93 (s, 6H), 4.96 (br s, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 8.03-8.07 (m, 2H)	302/0.75 min
21		1.95 (s, 6H), 4.98 (br s, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H)	346/0.87 min
22		2.01 (s, 6H), 4.87 (br s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H)	286/0.57 min
23		2.01 (s, 6H), 4.88 (br s, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.97-8.00 (m, 2H)	302/0.68 min
24		1.98 (s, 6H), 4.99 (br s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.86 (d, 2H)	346/0.68 min

【0160】

實施例25：5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮

[化56]



向參考例62中所獲得之化合物(500 mg)與碘甲烷(0.19 ml)之DMF(4 ml)溶液中加入碳酸銨(0.988 mg)，於室溫下攪拌2.5小時。向反應溶液中加入10%檸檬酸水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取，利用飽和鹽水洗淨有機層，並利用無水硫酸鈉進行乾燥。減壓濃縮後，藉由矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯；1：3)對殘渣進行精製，以固體形式獲得實施例25之化合物(483 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 - 2.33 (m, 1H), 2.40 - 2.67 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.84 - 4.87 (m, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.99 - 8.04 (m, 2H).

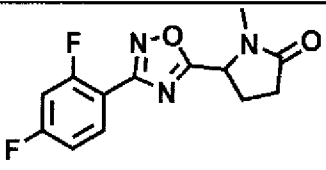
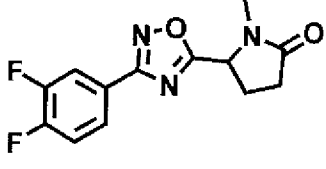
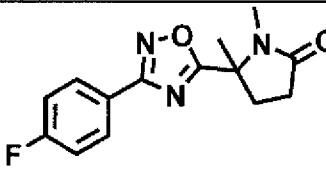
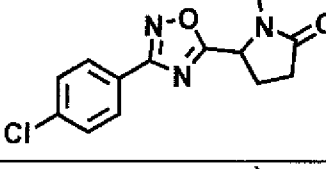
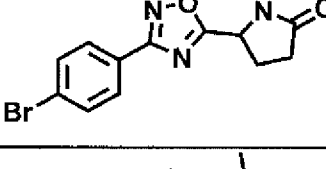
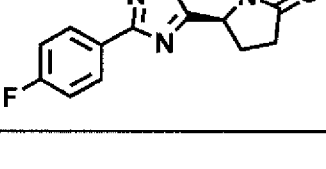
MS (m/z) 262 (MH^+), $R_t = 0.71$ min.

【0161】

實施例26-31：

使用相應之原料化合物，與實施例25同樣地進行反應、處理而獲得表11所示之化合物。

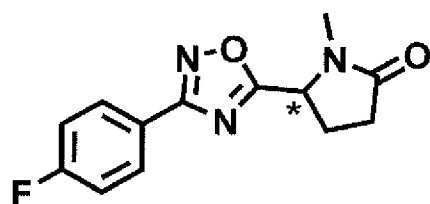
[表11]

實施例	結構式	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt
26		2.27-2.34 (m, 1H), 2.41-2.67 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.87-4.90 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.98-8.04 (m, 1H)	280/0.74 min
27		2.31-2.38 (m, 1H), 2.45-2.71 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H)	280/0.80 min
28		1.80 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.45-2.68 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 7.13-7.18 (m, 2H), 8.04-8.08 (m, 2H)	276/0.82 min
29		2.27-2.33 (m, 1H), 2.40-2.67 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.84-4.87 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H)	278/0.85 min
30		2.32-2.38 (m, 1H), 2.45-2.71 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.91-7.95 (m, 2H)	322/0.87 min
31		2.27-2.33 (m, 1H), 2.40-2.67 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.84-4.87 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 2H)	262/0.71 min

【0162】

實施例31及32：(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮及(R)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮

[化57]



利用Daicel公司製造之管柱(CHIRALPAK™ AD-H(流動相：100%

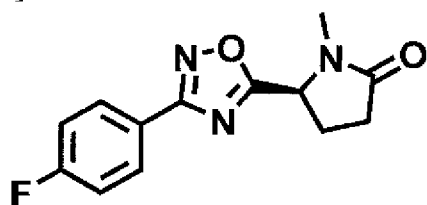
MeCN))對實施例25之化合物進行製備，獲得前峰(鏡像異構物A)及後峰(鏡像異構物B)。再者，鏡像異構物A及B之絕對構型係根據與由使用S體之原料化合物的參考例68製造之化合物(=實施例31)之比較，決定鏡像異構物A為S體，鏡像異構物B為R體。

實施例31(鏡像異構物A)：保持時間 4.78 分鐘 Chiral HPLC (Chiralpak™ AD-H, 0.46 cm I.D. × 25 cm L, 流動相：100% MeCN、流量：1.0 ml/min、溫度：40°C、波長：237 nm)

實施例32(鏡像異構物B)：保持時間 5.99 分鐘 Chiral HPLC (Chiralpak™ AD-H, 0.46 cm I.D. × 25 cm L, 流動相：100% MeCN、流量：1.0 ml/min、溫度：40°C、波長：237 nm)

【0163】

實施例33：(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮
[化58]



實施例31之化合物亦可藉由以下之方法製造。

向4-氟苯甲醯胺肟(840 g)、(S)-2-吡咯啉酮-5-羧酸(1.08 kg)、N,N-二異丙基乙基胺(2.56 L)與乙酸乙酯(7.3 L)之混合物中加入丙基膦酸酐之50%乙酸乙酯溶液(4.48 kg)，於室溫下攪拌1.5小時，繼而於75°C加熱下攪拌2.5小時。放置冷卻後，向反應溶液中加入0.1 mol/L鹽酸(3.36 L)並進行分液，利用乙酸乙酯(1.86 L)對水層進行2次萃取。使有機層合一，利用5%磷酸氫二鉀水溶液(3.36 kg)、水(1.68 L)依序洗淨後，將有機層減壓濃縮至3.36 kg，一面攪拌一面冷卻至0°C。向所產生之漿料中滴加正庚烷

(3.02 kg)，藉由過濾收集結晶，利用40%乙酸乙酯/庚烷混合溶劑(1.68 kg)洗淨，並於40°C下進行真空乾燥，藉此以淡褐色固體形式獲得粗結晶(1.14 g)。使該粗結晶(1.00 kg)溶解於2-丙醇/水(50%、1.6 kg)中後，加入活性碳60 g並於25°C下攪拌，藉由過濾去除活性碳。利用2-丙醇/水(50%)稀釋濾液以使之成為3.0 kg，一面攪拌一面滴加至0°C之水(6.0 L)中。藉由過濾收集結晶，利用2-丙醇/水混合溶劑(12.5%、2.0 kg)洗淨後，於40°C下進行真空乾燥，藉此以白色固體形式獲得實施例33之化合物(944 g)。藉由NMR與HPLC(High Pressure Liquid Chromatography，高效液相層析法)之確認，確認該化合物與實施例31之化合物相同。

【0164】

以下表示本發明之代表化合物之藥理試驗結果，並說明與該化合物相關之藥理作用，但本發明並不限定於該等試驗例。

【0165】

試驗例1：皮下注射戊四唑模型(最小痙攣模型、scPTZ)評價

抗癲癇藥之評價使用臨床預測性較高之皮下注射戊四唑模型(最小痙攣模型、scPTZ)評價。於該模型中表現抗痙攣作用之化合物於臨床中被期待為抗癲癇藥。於該試驗中，使用作為廣泛性之失神發作或肌陣攣發作之表現系統之動物模型。向Slc：ddY系雄性小鼠(自日本SLC股份有限公司獲取、每群5隻、體重20~30 g)經口投予受驗化合物，1小時後皮下投予戊四唑85 mg/kg。其後，觀察30分鐘內有無間代性痙攣之表現。再者，對照係投予作為受驗化合物之0.5%甲基纖維素液，進行同樣之試驗。將結果示於以下之表12。以5隻中顯示出了痙攣之表現抑制之隻數表示。對照係於5隻中4隻表現出痙攣之情形時設為試驗成立。

[表12]

實施例	投予量		
	100 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg
1	4	2	2
2	5	3	2
3	5	3	2
4	5	4	2
5	4	1	1
6	5	2	1
7	4	-	-
8	5	2	0
9	5	-	-
10	3	-	-
11	4	1	3
12	5	3	1
13	5	4	2
14	5	5	2
15	5	3	1
16	5	2	3
17	4	4	0
18	5	3	2
19	4	2	2
20	5	3	1
21	3	-	-
22	3	-	-
23	2	-	-
24	5	3	0
25	-	5	4
26	-	2	2
27	-	5	2
28	-	5	3
29	-	4	2
30	-	3	3
31	5	5	3
32	5	5	1

-：未評價

【0166】

如表12所示，本發明之化合物於藉由經口投予皮下注射戊四唑模型(最小痙攣模型、scPTZ)評價中表現出抗痙攣作用。實施例11、16、25、28、30及31之化合物於25 mg/kg經口投予中亦半數例以上表現出抗痙攣

作用。

【0167】

試驗例2：轉棒評價

本試驗係對藥物之協調運動能力抑制作用進行評價之試驗。所謂轉棒係使直徑4 cm之圓柱棒旋轉之裝置，使小鼠於旋轉之棒上步行，並以其可否步行為指標而對協調運動能力進行評價。使Slc：ddy系雄性小鼠(自日本SLC股份有限公司獲取、體重20~30 g)以可於試驗3小時前於以12旋轉/分鐘旋轉之轉棒裝置上5分鐘不掉落而步行之方式進行訓練，僅將能夠步行之小鼠用於試驗。向每群5隻經口投予受驗化合物，1小時後將其置於以15次/分鐘旋轉之轉棒裝置上，觀察180秒鐘步行狀態，並測量步行時間。再者，對照係投予作為受驗化合物之0.5%甲基纖維素液，進行同樣之試驗。協調運動能力係以5隻之步行時間(秒)之平均值表示。將結果示於表13。對照能夠步行180秒鐘。

[表13]

實施例	投予量		
	100 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg
1	180	-	-
2	180	-	-
3	180	-	-
4	180	-	-
5	180	-	-
6	180	-	-
7	180	-	-
8	180	-	-
9	180	-	-
10	180	-	-
11	180	-	-
12	180	-	-
13	180	-	-
14	180	-	-
15	180	-	-
16	180	-	-
17	180	-	-
18	180	-	-
19	180	-	-
20	180	-	-
21	180	-	-
22	180	-	-
23	180	-	-
24	180	-	-
25	-	144.8	180
26	-	180	-
27	-	180	-
28	-	180	-
29	-	146.4	180
30	-	180	-
31	0	53.2	180
32	65.3	180	-

-：未評價

【0168】

如表13所示，於任一實施例中，於25 mg/kg以上之經口投予下180秒鐘均不會自轉棒裝置掉落而能夠持續步行，未對協調運動能力帶來影響。因此，於試驗例1中，確認到進行了皮下注射戊四唑模型(最小痙攣模型、scPTZ)評價之實施例化合物如上所述般表現出抗痙攣作用，但獲得該效果之劑量幾乎不會對協調運動能力帶來影響。

【0169】

試驗例3：德拉韋特模型小鼠熱痙攣評價

本試驗係對藥物對德拉韋特模型小鼠熱痙攣之抗痙攣作用進行評價之試驗。於該試驗中，使用BALB/c-Scn1a $\langle +/- \rangle$ 小鼠(目錄編號：RBRC06422；可經由文部科學省國家生物資源計劃，由國立研究開發法人理化學研究所生物資源中心提供)。本模型小鼠係於作為德拉韋特症候群患者之致病基因之Scn1A中具有變異，且為呈現與作為德拉韋特症候群患者症狀的因體溫上升所引起之熱痙攣類似之病況之表現型，可用作自然發病德拉韋特症候群之模型動物(參考：癲癇治療研究振興財團 研究年報2015：26：69-76)。向德拉韋特模型雄性小鼠(每群5~8隻、體重20~30g)經口投予受驗化合物，50分鐘後放入至浸泡在熱水浴中之腔室內，引起體溫上升，觀察熱痙攣之表現。於表現熱痙攣後迅速測定直腸內體溫，並設為痙攣閾值體溫。再者，對照係投予作為受驗化合物之0.5%甲基纖維素液，進行同樣之試驗。抗痙攣活性係以使痙攣閾值體溫相較於對照群顯著地上升之藥物劑量、及與對照群之痙攣閾值體溫之差表示。將結果示於表14。

[表14]

實施例	抗痙攣劑量(mg/kg)	與對照群之痙攣閾值體溫之差(°C)
2	50	0.6
3	100	0.7
13	50	0.6
20	100	0.6
25	12.5	0.3
29	25	0.7
31	12.5	0.3
32	25	0.5

【0170】

如表14所示，本發明之化合物表現出德拉韋特熱痙攣之痙攣閾值體

溫上升作用，表明具有針對德拉韋特模型之抗痙攣作用。所有實施例之化合物均於試驗例2之轉棒評價中以不會對協調運動能力帶來影響之劑量表現出針對德拉韋特模型之抗痙攣作用。

【0171】

試驗例4：GABA-A受體活化作用評價

本試驗為如下試驗：使用利用穩定型細胞株製作之準則(Lonza Japan公司之網站；非專利文獻4)中所記載之方法成功獲取之GABA-A受體表現細胞，並以由GABA引起之電流為指標而對藥物之GABA-A受體活化作用進行評價。將GABA-A受體表現細胞供於電生理學實驗，測定添加2 μM 之GABA溶液、繼而2 μM 之GABA與受驗化合物之混合液時觀察到之電流。GABA活化活性係以添加2 μM 之GABA與受驗化合物之混合液時觀察到之電流相對於僅添加GABA時觀察到之電流的增加率表示，以EC20表示使電流增加20%時之受驗化合物之濃度。又，同樣地，測定向2 μM 之GABA與受驗化合物中添加10 μM 之氟馬西尼(Flumazenil)混合液時觀察到之電流，算出氟馬西尼對於氟馬西尼不存在下之電流增加之抑制率。將結果示於表15。

[表15]

實施例	GABA-A受體活化活性 EC20(μ M)	氟馬西尼對於電流增加之抑制率(%)
1	55	-
2	29	<0
3	29	<0
4	>100	-
5	>300	-
6	3.3	-
7	5.4	-
8	3.2	-
9	2.7	-
10	247	-
11	5.1	-
12	234	-
13	71	<0
14	32	-
15	>300	-
16	>300	-
17	45	-
18	37	<0
19	34	-
20	20	55
21	9.6	-
22	>300	-
23	190	-
24	86	-
25	16	12
26	>100	-
27	39	<0
28	9.3	24
29	1.1	7
31	15	<0
32	3.6	<0
甲酮氮平	0.34	88
二氮呼	0.03	93

- : 未評價

【0172】

如表15所示，本發明之化合物顯示出GABA-A受體活化活性。分類為苯二氮吡類之甲酮氮平或二氮吡因作為苯二氮吡拮抗劑之氟馬西尼，其GABA-A受體活化活性受到強有力地抑制，不同於該情況，關於本發明之化合物之GABA-A受體活化活性，氟馬西尼對於電流增加之抑制較弱，表

第 84 頁(發明說明書)

明本發明之化合物之GABA-A受體活化活性係以不同於苯二氮吡類之機理產生。

【0173】

試驗例5：大鼠強迫游泳模型評價

本試驗係對藥物之抗抑鬱效果進行評價之試驗。若將大鼠投入至無法逃脫之水槽中使之游泳，則於逃脫行為後確認到運動不能(akinesia)。次日若再次將大鼠放入水槽內，則較初次更早地出現運動不能。評價方法係將該運動不能時間之持續時間設為類抑鬱行為(depression-like behavior)，對受驗化合物之抗抑鬱效果進行評價。於試驗前一天使Wister系雄性大鼠(自Charles River Laboratories Japan股份有限公司購入，體重260~300 g)於水槽內游泳15分鐘。試驗當日，經口投予受驗化合物(每群10~12隻)，1小時後再次使大鼠於水槽內游泳5分鐘，並測量運動不能時間。再者，對照群係投予作為受驗化合物之0.5%甲基纖維素液，進行同樣之試驗。抗抑鬱活性係以相對於對照群之運動不能時間之減少率的平均值表示。將結果示於表16。

[表16]

實施例	投予量		
	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
29	12.3	29.4*	-
32	25.3*	31.6*	58.9*
二氮吡	-	18.3	-

-：未評價、*：存在統計學有意義差

【0174】

如表16所示，實施例29及32使大鼠強迫游泳模型之運動不能時間顯著地減少，顯示具有抗抑鬱效果。另一方面，二氮吡如實驗例4所示，具有與本發明之化合物同樣之GABA-A受體活化作用，但於大鼠強迫游泳模

型中未顯示抗抑鬱效果。二氫吡為亦用作抗痙攣藥之苯二氫吡類之一種。關於本發明之化合物對於苯二氫吡類未顯示出效果之抑鬱模型顯示出效果之情況，如實驗例4所示，認為本發明之化合物之GABA-A受體活化作用機理與苯二氫吡類不同，基於本發明之化合物所具有之某些未知之作用機理，顯示出苯二氫吡類所不具備之抗抑鬱效果。據此，提示本發明之化合物不僅對癲癇發作有效，亦對癲癇患者高比率併發之抑鬱症狀一併具有治療/預防效果。

【0175】

如以上所說明，本發明之化合物於皮下注射戊四唑模型(最小痙攣模型、scPTZ)評價中顯示出較強之抗痙攣作用。又，於已知為難治性全身癲癇之一且特定出原因變異基因之德拉韋特症候群之模型小鼠中，亦以不會對協調運動能力帶來影響之投予劑量使熱痙攣之痙攣表現閾值體溫上升。因此，本發明之化合物作為抗癲癇藥(針對包括強直性發作、間代性發作、失神發作、肌陣攣發作、失張性發作在內之廣泛性發作、局部發作、分類不明之發作、分類為藥物治療尚未起效之難治性癲癇之德拉韋特症候群、韋斯特症候群及雷葛氏症候群等廣泛性發作之治療藥及/或預防藥)有用。本發明之化合物由於亦具有GABA-A受體活化活性，故作為針對確認到既有之GABA神經系統活化藥之治療效果的焦慮症、強迫症、伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙之治療藥及/或預防藥亦有用。本發明之化合物之GABA-A受體活化活性係以與作為既有之GABA神經系統活化藥之一的苯二氫吡不同之作用方式發揮，且針對苯二氫吡未顯示效果之大鼠強迫游泳模型之抑鬱症狀發揮出了效果，因此，對於與癲癇併發或不與癲癇併發之抑鬱症狀有效，作為針對抑鬱症候群等之

治療藥及/或預防藥有用，並且有既有之抗癲癇藥所不具備之有用性。又，認為對於有GABA神經系統異常背景之發育障礙、自閉症、躁鬱症及相關障礙症、思覺失調譜系疾病、阿茲海默症或其他神經認知障礙症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症之病況改善發揮出效果。

[產業上之可利用性]

【0176】

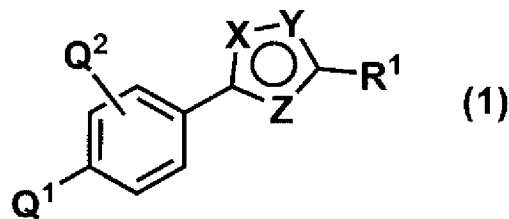
本發明之化合物由於具有較強之抗痙攣作用，又，亦具有GABA-A受體活化作用，故作為與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑有用。又，本發明之化合物由於具有增強興奮(E)與抑制(I)之平衡(E/I平衡)中之抑制(I)之作用，故作為E/I平衡中之E亢進及/或I降低之疾病之治療劑及/或預防劑有用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物、或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物係由式(1)表示，

[化1]



[式中，

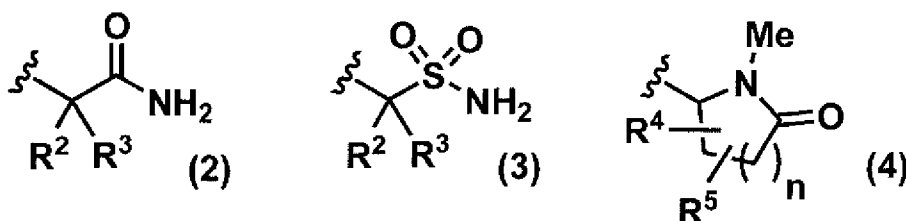
Q¹表示鹵素，

Q²表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₃烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)或C₁₋₃烷氧基(該烷氧基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，

X、Y及Z相同或不同，表示氮原子或氧原子，其中，包含X、Y及Z之環為X、Y及Z中之2個為氮原子，且剩餘之1個為氧原子之雜芳基，

R¹表示以下之(2)~(4)中之任一者，

[化2]



R²及R³相同或不同，表示C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧

基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者表示與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

R⁴及R⁵相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者於R⁴及R⁵存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基，

n表示0~2之整數]，但是以下之化合物除外：

2-[3-(3,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、

2-[3-(2,4-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、

1-[3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丁烷-1-甲醯胺、

1-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丁烷-1-甲醯胺、

6-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基哌啶-2-酮、

6-[3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基哌啶-2-酮、以及

2-[3-(2-溴-4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 相同或不同，表示 C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者為與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 相同或不同，表示 C_{1-3} 烷基(該烷基可經氟取代)，或者為與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經氟取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之 C_{4-6} 飽和雜環(該飽和雜環可經氟取代)之基。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^4 及 R^5 相同或不同，表示氫、氟、羥基、 C_{1-3} 烷基(該烷基可經獨立地選自由氟、羥基、及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)、或 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)，或者於 R^4 及 R^5 存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成 C_{3-6} 環烷基(該環烷基可經

獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基、或一同構成包含獨立地選自由氮原子及氧原子所組成之群中之1或2個雜原子之C₄₋₆飽和雜環(該飽和雜環可經獨立地選自由氟、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁴及R⁵相同或不同，表示氫、氟、羥基、C₁₋₃烷基(該烷基可經氟取代)、或C₃₋₆環烷基(該環烷基可經氟取代)，或者於R⁴及R⁵存在於同一碳原子上或鄰接之碳原子上之情形時，可形成與其等所鍵結之碳原子一同構成C₃₋₆環烷基(該環烷基可經獨立地選自由氟及C₁₋₃烷基所組成之群中之1~3個取代基取代)之基。

【請求項6】

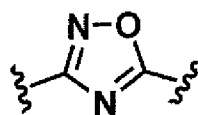
如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中Q¹為氟、氯或溴，

Q²為氫、氟、氯、溴、氰基、C₁₋₃烷基(該烷基可經氟取代)或C₁₋₃烷氧基(該烷氧基可經氟取代)。

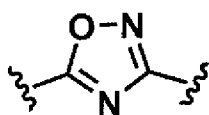
【請求項7】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中包含X、Y及Z之環為以下之(5a)、(5b)、或(5c)，

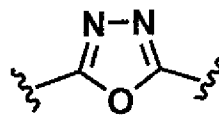
[化3]



(5a)



(5b)



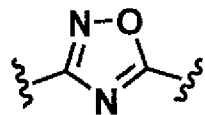
(5c)

。

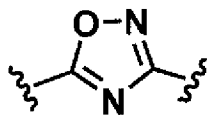
【請求項8】

如請求項7之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中包含X、Y及Z之環為以下之(5a)或(5b)，

[化4]



(5a)

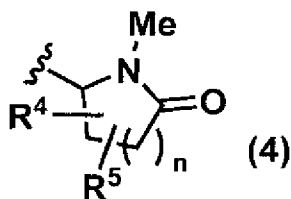


(5b)

【請求項9】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R¹為以下之(4)，

[化5]



(4)

【請求項10】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物選自以下之化合物：

- 2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、
- 2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、
- 2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、
- 1-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙烷-1-甲醯胺、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丙烷-1-甲醯胺、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-氟環丁烷-1-甲醯胺、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3,3-二氟環丁烷-1-甲醯胺、
- 1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環丁烷-1-甲醯胺、

1-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]環戊烷-1-甲醯胺、
4-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺、
2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-乙基丁醯胺、
2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺、
2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺、
2-[5-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺、
2-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基丙醯胺、
2-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-甲基丙醯胺、
2-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[5-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺、
2-[5-(4-溴苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙烷-2-磺醯胺、
5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、
5-[3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、
5-[3-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、
5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1,5-二甲基吡咯啉-2-酮、
5-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、
5-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、
(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、及

(R)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中該化合物選自以下之化合物：

2-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、

2-[3-(4-溴苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基丙醯胺、

2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-甲基丙醯胺、

2-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙烷-2-磺醯胺、

5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、

5-[3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、

(S)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮、及

(R)-5-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1-甲基吡咯啉-2-酮。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至11中任一項之化合物、或其製藥學上所容許之鹽。

【請求項13】

一種與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑，其含有如請求項1至11中任一項之化合物、或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【請求項14】

如請求項13之治療劑及/或預防劑，其中與GABA神經系統功能降低相關之疾病為神經系統疾病或精神疾病。

【請求項15】

如請求項14之治療劑及/或預防劑，其中神經系統疾病或精神疾病為癲癇、神經性疼痛、神經發展障礙症、躁鬱症及相關障礙症、思覺失調譜系疾病、阿茲海默症或其他神經認知障礙症、肌萎縮性側索硬化症、帕金森氏症、抑鬱症候群、焦慮症、強迫症、創傷後壓力症候群、睡-醒障礙症、及/或伴隨帕金森氏症-路易氏體癡呆之快速眼球運動睡眠障礙。

【請求項16】

一種如請求項1至11中任一項之化合物、或其製藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造與GABA神經系統功能降低相關之疾病之治療劑及/或預防劑。

【請求項17】

如請求項1至11中任一項之化合物、或其製藥學上所容許之鹽，其用於治療及/或預防與GABA神經系統功能降低相關之疾病。

【請求項18】

一種含有如請求項1至11中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽之醫藥，其用於治療與GABA神經系統功能降低相關之疾病，該醫藥之特徵在於：與選自分類為抗癲癇藥、抗抑鬱藥、或抗精神病藥之藥劑中之至少1種以上之藥劑併用。