



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94079** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/352**A61K 31/353** (2011.01)**A61K 31/357****A61P 29/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСТОСУВАННЯ БЕНЗОКОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФАМІДНИХ ПОХІДНИХ ДЛЯ ЗНЯТТЯ БОЛЮ**

1

2

(21) а200809447

(22) 19.12.2006

(24) 11.04.2011

(86) PCT/US2006/048539, 19.12.2006

(31) 60/751,686

(32) 19.12.2005

(33) US

(31) 60/773,812

(32) 15.02.2006

(33) US

(31) 11/612,071

(32) 18.12.2006

(33) US

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) СМІТ-СВІНТОСКІ ВІРДЖІНІЯ Л., US, РЕЙТЦ
АЛЛЕН Б., US

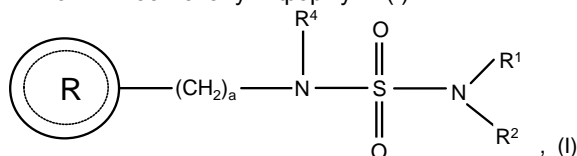
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА, Н.В., BE

(56) MARYANOFF B E et al: "Comparison of Sulfamate and Sulfamide Groups for the Inhibition of Carbonic Anhydrase-II by Using Topiramate as a Structural Platform" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, no.6, 13 December 2004 (2004-12-13), pages 1941-1947, XP002345002, ISSN: 0022-2623, whole document

WO 0209694 A

WO 2006007435 A

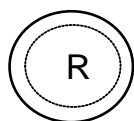
(57) 1. Спосіб зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I):



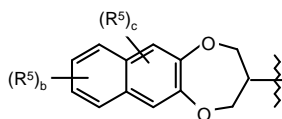
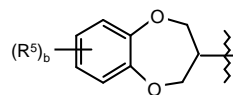
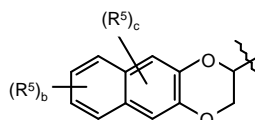
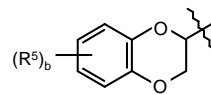
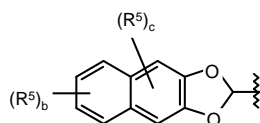
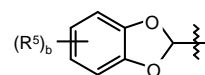
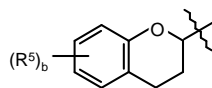
де

кожен R^1 і R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню і нижчого алкілу; R^4 вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

а є цілим числом від 1 до 2;



вибраний із групи, яка складається з:

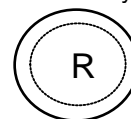


де b є цілим числом від 0 до 4; i де

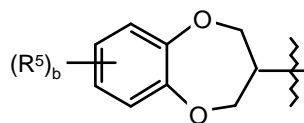
с є цілим числом від 0 до 2;

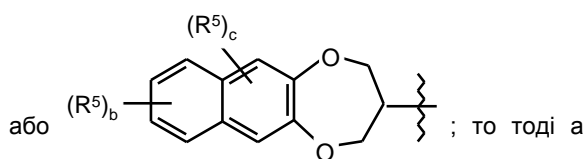
кожен R^5 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нижчого алкілу і нітро;

за умови, що, коли



являє собою

(13) **C2**(11) **94079**(19) **UA**



дорівнює 1;

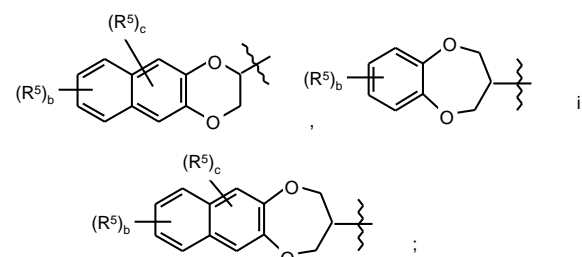
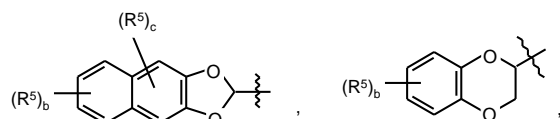
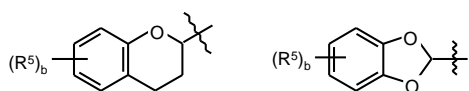
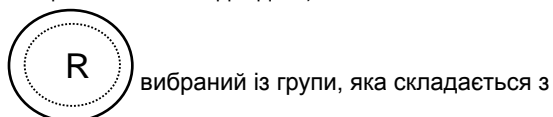
або її фармацевтично прийнятної солі.

2. Спосіб за п. 1, де

кожен R^1 і R^2 незалежно вибраний з групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

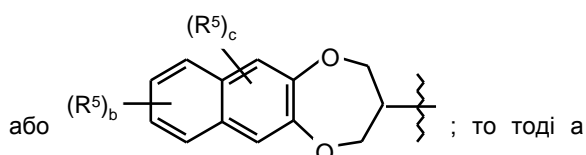
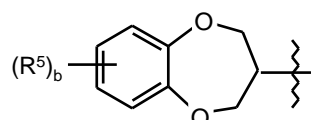
а є цілим числом від 1 до 2;



де b є цілим числом від 0 до 2; і де

c є цілим числом від 0 до 2;

кожен R^5 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нижчого алкілу і нітро;



дорівнює 1;

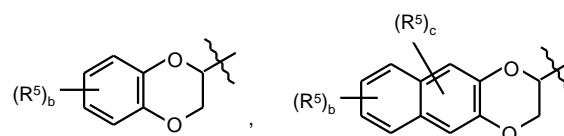
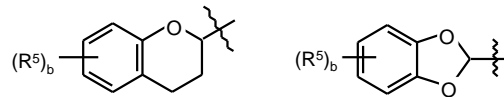
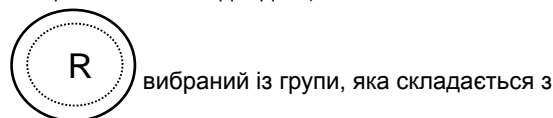
або вибраний з їх фармацевтично прийнятної солі.

3. Спосіб за п. 2, де

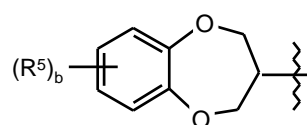
кожен R^1 і R^2 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

R вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

а є цілим числом від 1 до 2;



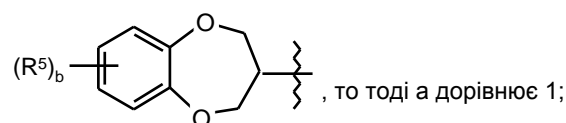
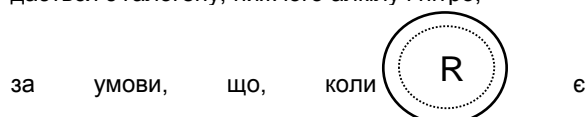
і



де b є цілим числом від 0 до 2; і де

c дорівнює 0;

кожен R^5 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нижчого алкілу і нітро;

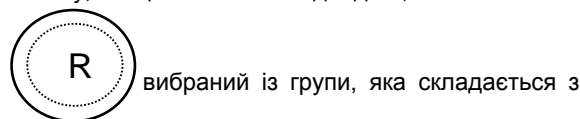


або вибраний з їх фармацевтично прийнятної солі.

4. Спосіб за п. 3, де

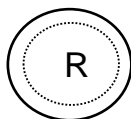
кожен R^1 і R^2 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню і метилу; а є цілим числом від 1 до 2;



2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(бензо[1,3]-діоксолілу), 2-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]-діоксепінілу), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(хроманілу), 2-(5-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-хлорбензо[1,3]-діоксолілу), 2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(5-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-бромо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(8-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(2,3-дигідронафто[2,3-b][1,4]-діоксинілу) і 2-(4-метилбензо[1,3]-діоксолілу);

за умови, що, коли



є 2-(3,4-дигідро-

2Н-бензо[1,4]-діоксепініл)ом, то тоді

а дорівнює 1;

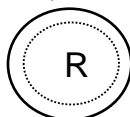
або вибраний з їх фармацевтично прийнятної солі.

5. Спосіб за п. 4, де

кожен R¹ і R² незалежно вибраний із групи, яка складається з водню і метилу;

R⁴ вибраний із групи, яка складається з водню і метилу;

а є цілим числом від 1 до 2;



вибраний із групи, яка складається з

2-(бензо[1,3]-діоксолілу), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-бromo-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу) і 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу);

або вибраний з їх фармацевтично прийнятної солі.

6. Спосіб за п. 1, де сполука формули (I) вибрана з групи, яка складається з (2S)-(-)-R-(6-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфаміду;

або вибраний з їх фармацевтично прийнятної солі.

7. Спосіб зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи, яка складається з (2S)-(-)-N-(6-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфаміду; і

її фармацевтично прийнятної солі.

8. Спосіб за п. 1, де біль являє собою гострий біль або хронічний біль.

9. Спосіб за п. 1, де біль являє собою запальний біль.

10. Спосіб за п. 1, де біль являє собою невропатичний біль.

11. Спосіб за п. 10, де невропатичний біль являє собою діабетичну невропатію.

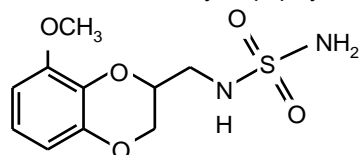
12. Спосіб за п. 7, де біль являє собою гострий біль або хронічний біль.

13. Спосіб за п. 7, де біль являє собою запальний біль.

14. Спосіб за п. 7, де біль являє собою невропатичний біль.

15. Спосіб за п. 14, де невропатичний біль являє собою діабетичну невропатію.

16. Спосіб зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятної солі.

17. Спосіб за п. 16, де біль являє собою гострий біль або хронічний біль.

18. Спосіб за п. 16, де біль являє собою запальний біль.

19. Спосіб за п. 16, де біль являє собою невропатичний біль.

Дана заявка вимагає пріоритет попередньої заявки США 60/751686, поданої 19 грудня 2005, і попередньої заявки США 60/773812, поданої 15 лютого 2006, які включені в даний документ як посилання в повному об'ємі.

Даний винахід спрямований на застосування бензоконденсованих гетероциклічних сульфамідних похідних для зняття гострих, хронічних, запальних і/або невропатичних болів.

Біль звичайно визначається як неприємний сенсорний і емоційний досвід, пов'язаний з фактичним або потенційним ушкодженням тканини (Wileman L, Advances in pain management, Scrip Report, 2000).

Гострий біль являє собою фізіологічну відповідь на несприятливий хімічний, тепловий або механічний стимул, який може бути пов'язаний з хірургією, травмою або гострою хворобою. Зазначені стани включають, без обмеження, постоперативний біль, спортивні травми, синдром зап'ястного каналу, опіки, скелетно-м'язові розтягнення і напруження, м'язово-сухожилльне напруження, шийно-плечові болючі синдроми, диспепсію, виразку шлунка, виразку дванадцятипалої кишки, нирковокам'яну кольку, біль у жовчному міхурі, жовчнокам'яну кольку, дисменорею, ендометріоз, родовий біль, ревматологічний біль, головний біль або зубний біль.

Хронічний біль являє собою хворобливий стан за межами звичайної травми або звичайної причини захворювання і може бути наслідком запалення або важких, прогресуючих, хворобливих стадій захворювання. Різні типи хронічного болю включають, крім інших, головний біль, мігрень, невралгію трійчастого нерва, синдром скроневонижньощелепного суглоба, фіброміалгічний синдром, остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль у кістах при остеоартриті, остеопорозі, метастазах у кістки або біль невідомого походження, подагру, фіброзит, міофасціальний біль, компресійні синдроми верхньої апертури грудної клітки, біль у верхньому відділі хребта або біль у нижньому відділі хребта (де болі у хребті виникають в результаті системного, регіонарного або первинного захворювання хребта (радикулопатії)), тазовий біль, серцевий грудний біль, не-серцевий грудний біль, біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку, центральний постінсультний біль, біль при раку, біль при СНІДі, біль при серпоподібноклітинній анемії або геріатричний біль.

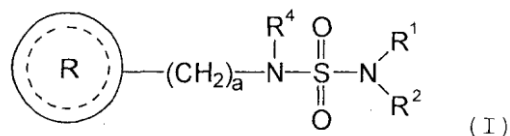
Невропатичний біль визначається як біль, викликаний оберантним соматосенсорним процесин-

гом у периферичній або центральній нервовій системі, і включає хворобливу діабетичну периферичну невралгію, постгерпетичну невралгію, невралгію трійчастого нерва, постінсультний біль, біль, пов'язаний з розсіяним склерозом, біль, пов'язаний з невротичними, наприклад, при ідіопатичній або посттравматичній невротичній і мононевриті, ВІЛ-асоційований невротичний біль, невротичний біль, пов'язаний з раком, невротичний біль, пов'язаний із зап'ястним каналом, біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку, комплексний регіонарний болючий синдром, невротичний біль, пов'язаний з фіброміалгією, поперековий і шийний біль, рефлекторну симпатичну дистрофію, фантомний болючий синдром і інші болючі синдроми, пов'язані з хронічними й ослабленими станами.

У даній галузі техніки зберігається потреба в забезпеченні ефективного лікування болю.

Даний винахід належить до способу зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потре-

бує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I):

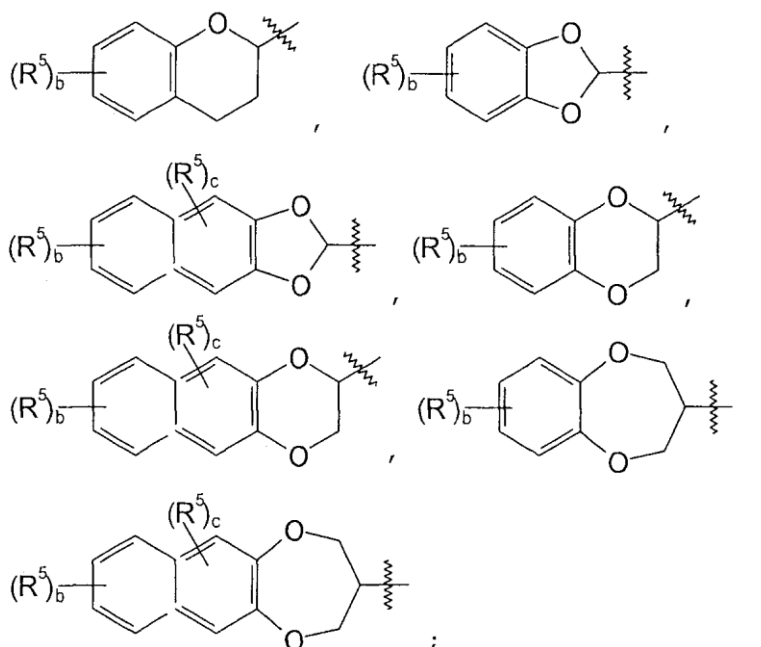


де
кожен R^1 і R^2 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню і нижчого алкілу;

a є цілим числом від 1 до 2;

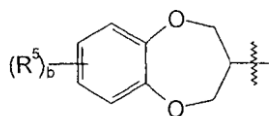
вибраний із групи, яка складається з:



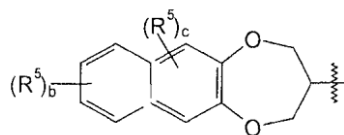
де b є цілим числом від 0 до 4; i де c є цілим числом від 0 до 2;

кожен R^5 незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, нижчого алкілу і нітро;

за умови, що коли являє собою



або

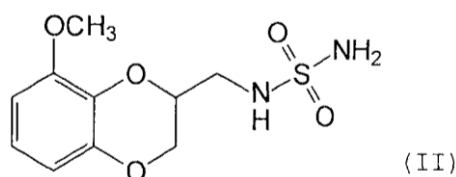


, то тоді a

дорівнює 1;

або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також належить до способу зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II):



або її фармацевтично прийнятної солі.

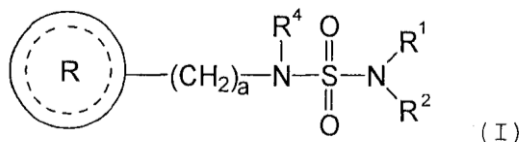
Прикладом винаходу є спосіб зняття болю, де біль вибраний із групи, яка складається з гострого болю або хронічного болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-якої з сполук або фармацевтичних композицій, описаних вище.

Також прикладом винаходу є спосіб зняття болю, де біль являє собою запальний біль, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості кожної з сполук або фармацевтичних композицій, описаних вище.

Також прикладом винаходу є спосіб зняття болю, де біль являє собою невропатичний біль, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості кожної з сполук або фармацевтичних композицій, описаних вище.

Даний винахід також належить до способів зняття болю, що включає одночасне введення суб'єкту, який потребує цього, щонайменше одного знеболюючого агента і сполуки формули (I) або формули (II), як описано в даному описі.

Даний винахід належить до способу зняття болю, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I):



або її фармацевтично прийнятної солі, де



Даний винахід також належить до способів зняття болю, що включає спільну терапію щонайменше з одним знеболюючим агентом і сполукою формули (I) або формули (II), як описано в даному описі.

Використовуваний у даному описі термін «біль» повинний включати гострий, хронічний, запальний і невропатичний біль (переважно діабетичну невропатію). Крім того, біль може бути центрально-опосередкованим, периферично-опосередкованим, викликаним ушкодженням структурної тканини, викликаним ушкодженням м'якої тканини або викликаним прогресуючою хворобою. Будь-який центрально-опосередкований, периферично-опосередкований, викликаний ушкодженням структурної тканини, викликаний ушкодженням м'якої тканини або викликаний прогресуючою хворобою біль може бути гострим або хронічним.

Якщо не зазначено інше, використовуваний в даному описі «біль» повинний включати запальний

біль, центрально-опосередкований біль, периферично-опосередкований біль, вісцеральний біль, структурний біль, біль при раку, біль, пов'язаний з ушкодженням м'якої тканини, біль, пов'язаний із прогресуючою хворобою, невропатичний біль, гострий біль при важкому пораненні, гострий біль при травмі, гострий біль при хірургічній операції, головний біль, зубний біль, біль у спині (переважно в нижніх відділах хребта), хронічний біль при невропатичних станах і хронічному болю при постінсультних станах.

У варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб зняття болю, де біль є гострим болем. В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб зняття болю, де біль є хронічним болем. В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб зняття болю, де біль є невропатичним болем, більш переважно діабетичною невропатією. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб зняття болю, де біль є запальним болем.

В одному з варіантів здійснення біль вибраний із групи, яка складається з остеоартриту, ревматоїдного артрити, фіброміалгії, головного болю, зубного болю, опіку, сонячного опіку, укусу тварин (такого як укуси собаки, укуси кішки, укуси змії, укуси павуки, укуси комах і т. п.), неврогенного сечового міхура, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, інтерстиціального циститу, риніту, контактного дерматиту/гіперчутливості, сверблячки, екземи, фарингіту, мукозиту, ентериту, целюліту, каузалгії, неврити сидничного нерву, невралгії нижньощелепного суглобу, периферичного неврити, поліневрити, фантомного болю, фантомного болю в ампутованих кінцівках, постопераційної непрохідності кишечника, холециститу, болючого синдрому після мамектомії, невропатичного болю ротової порожнини, болю Шарко, симпатичної рефлексорної дистрофії, синдрому Гієна-Барре, невралгії латерального шкірного нерва стегна, синдрому печіння порожнини рота, постгерпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерва, периферичної невропатії, двосторонньої периферичної невропатії, діабетичної невропатії, постгерпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерва, оптичних невритів, постгряжкового неврити, мігруючого неврити, сегментарного неврити, неврити Гомбо, нейроніту, шийно-плечової невралгії, черепної невралгії, колінної невралгії, невралгії язикового нерву, мігренозної невралгії, ідіопатичної невралгії, міжреберної невралгії, грудної невралгії, Мортонівської метатарзальної невралгії, носовійчасті невралгії, потиличної невралгії, обмеженого хворобливого набряку шкіри, невралгії Сладера, невралгії крилопіднебінного вузла, надочочковий невралгії, невралгії відіана, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненого кишечника, родового акту, пологів, менструальних болів, раку, болю в спині, болю в нижніх відділах хребта і болю при синдромі зап'ястного каналу.

Гострий біль включає біль, викликаний важким пораненням, травмою, хворобою або хірургічною операцією (наприклад, операцією з розкриттям грудної клітки (включаючи операцію на відкритому серці або шунтування)). Гострий біль також вклю-

чає, без обмеження, головний біль, постопераційний біль, нирковокам'яну кольку, біль у жовчному міхурі, жовчнокам'яну кольку, родовий біль, ревматологічний біль, зубний біль або біль, викликаний спортивно-медичними травмами, синдромом зап'ястного каналу, опіками, скелетно-м'язовими розтягненнями і напруженнями, м'язово-сухожильним напруженням, біль при шийно-плечових синдромах, диспепсію, виразку шлунка, виразку дванадцятипалої кишки, дисменорею або ендометріоз.

Хронічний біль включає біль, викликаний запальним захворюванням, остеоартритом, ревматоїдним артритом або такий, що є наслідком захворювання, важкого поранення або травми. Хронічний біль також включає, без обмеження, головний біль, біль у верхніх відділах хребта або біль у нижніх відділах хребта (обрані з болю в спині, що є наслідком системного, регіонарного або первинного захворювання хребта (обраного з радикулопатії)), біль у кістах (обраний з болю в кістах, обумовлений остеоартритом, остеопорозом, метастазами в кістковій тканині або невідомого походження), тазовий біль, біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку, серцевий грудний біль, не-серцевий грудний біль, центральний постінсультний біль, міофасціальний біль, біль при раку, біль при СНІДі, біль при серпоподібноклітинній анемії, геріатричний біль, або біль, викликаний головним болем, мігренню, невралгією трійчастого нерва, синдром скронево-нижньощелепного суглоба, фіброміалгічний синдром, остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагру, фіброзит або компресійні синдроми верхньої апертури грудної клітки.

Невропатичний біль включає біль, що є наслідком хронічних або ослаблених станів або порушень. Хронічні або ослаблені стани або порушення, які можуть привести до невропатичного болю, включають, крім інших, хворобливу діабетичну периферичну невропатію, постгерпетичну невралгію, невралгію трійчастого нерва, постінсультний біль, біль, пов'язаний з розсіяним склерозом, біль, пов'язаний з невропатіями, наприклад, при ідіопатичній або посттравматичній невропатії і мононевриті, ВІЛ-асоційований невропатичний біль, невропатичний біль, пов'язаний з раком, невропатичний біль, пов'язаний із зап'ястним каналом, біль, пов'язаний з ушкодженням спинного мозку, комплексний регіонарний болючий синдром, невропатичний біль, пов'язаний з фіброміалгією, поперековий і шийний біль, рефлекторну симпатичну дистрофію, фантомний болючий синдром і інші болючі синдроми, пов'язані з хронічними й ослабленими станами.

Використовуваний у даному описі термін «знеболюючий агент» повинний означати будь-який фармацевтичний агент, що забезпечує полегшення болю і включає, без обмеження, опіоїди і їхні похідні, нестероїдні протизапальні агенти, Тайленол-подібні сполуки, сполуки-донори NO, ТРАМАДОЛ і Трамадол-подібні сполуки, а також антидепресанти, такі як амітриптилін. Переважно, знеболюючий агент є ТРАМАДОЛ або Тайленол.

Прийнятні приклади включають, без обмеження, Ацетамінофен; Альфентанілу Гідрохлорид;

Амінобензоат калію; Амінобензоат натрію; Анідоксим; Анілеридин; Анілеридину Гідрохлорид; Анілопаму Гідрохлорид; Аніролак; Антипірин; Аспірин; Беноксапрофен; Бензидаміну Гідрохлорид; Біцифадину Гідрохлорид; Брифентанілу Гідрохлорид; Бромадоліну Малеат; Бромфенак натрію; Бупренорфіну Гідрохлорид; Бутацетин; Бутиксират; Буторфанол; Буторфанолу Тартрат; Карбамазепін; Карбаспирин кальцію; Карбіфену Гідрохлорид; Карфентанілу Цитрат; Ципрефадолу Сукцинат; Цирамадол; Цирамадолу Гідрохлорид; Клоніксерил; Клоніксин; Кодеїн; Кодеїну Фосфат; Кодеїну Сульфат; Конорфону Гідрохлорид; Циклазоцин; Декскадролу Гідрохлорид; Декспемедолак; Дезоцин; Дифлюнізал; Дигідрокодеїну Бітартрат; Димефандан; Дипірон; Докспікоміну Гідрохлорид; Дриніден; Енадоліну Гідрохлорид; Епіризол; Ерготаміну Тартрат; Етоксазену Гідрохлорид; Етофенамат; Евгенол; Фенопрофен; Фенопрофен кальцію; Фентанілу Цитрат; Флоктафенін; Флуфенізал; Флюніксин; Флюніксин Меглюмін; Флупіртину Малеат; Флупроквазон; Флурадоліну Гідрохлорид; Флурбіпрофен; Гідроморфону Гідрохлорид; Ібуфенак; Індпрофен; Кетазоцин; Кеторфанол; Кеторолаку Трометамін; Летиміду Гідрохлорид; Левометадилу Ацетат; Левометадилу Ацетат Гідрохлорид; Левонантрадолу Гідрохлорид; Леворфанолу Тартрат; Лофемізолу Гідрохлорид; Лофентанілу Оксалат; Лорцинадол; Ломоксикам; Саліцилат магнію; Мефенамінова кислота; Менабітану Гідрохлорид; Меперидину Гідрохлорид; Мептазінолу Гідрохлорид; Метадону Гідрохлорид; Метадил Ацетат; Метополін; Метотримепразин; Меткефаміду Ацетат; Мімбану Гідрохлорид; Мірфентанілу Гідрохлорид; Моліназон; Морфіну Сульфат; Моксазоцин; Набітану Гідрохлорид; Налбуфіну Гідрохлорид; Налмексону Гідрохлорид; Намоксират; Нантрадолу Гідрохлорид; Напроксен; Напроксен натрію; Напроксол; Нефопама Гідрохлорид; Нексеридину Гідрохлорид; Норациметадолу Гідрохлорид; Окфентанілу Гідрохлорид; Октазамід; Олваніл; Оксеторону Фумарат; Оксикодон; Оксикодону Гідрохлорид; Оксикодону Терефталат; Оксиморфону Гідрохлорид; Пемедолак; Пентаморфон; Пентазоцин; Пентазоцину Гідрохлорид; Пентазоцину Лактат; Феназопіридину Гідрохлорид; Фенірамідолу Гідрохлорид; Піценадолу Гідрохлорид; Пінадолін; Пірфенідон; Піроксикам Оламін; Правадоліну Малеат; Продилідину Гідрохлорид; Профадолу Гідрохлорид; Пропіраму Фумарат; Пропоксифену Гідрохлорид; Пропоксифену Напсилат; Проксазол; Проксазолу Цитрат; Проксорфану Тартрат; Піроліфену Гідрохлорид; Реміфентанілу Гідрохлорид; Салколекс; Салетаміду Малеат; Саліциламід; Саліцилат Меглюмін; Салсалат; Саліцилат натрію; Спірадоліну Мезилат; Суфентаніл; Суфентанілу Цитрат; Талметацин; Талніфлумат; Талозалат; Тазадолу Сукцинат; Тебуфелон; Тетридамін; Тибурак натрію; Тилідин Гідрохлорид; Тіопінак; Тоназоцину Мезилат; Трамадолу Гідрохлорид; Трефентанілу Гідрохлорид; Троламін; Верадоліну Гідрохлорид; Верилопаму Гідрохлорид; Волазоцин; Ксорфанолу Мезилат; Ксилазину Гідрохлорид; Зеназоцину Мезилат; Зомепірак Натрію і Зукансаїцин.

Додатково анальгетик може бути комбінованим продуктом, включаючи, без обмеження, ФІОРИЦЕТ (Novartis) або ЕСПК (Forests), або їх дженерики (комбінацію ацетамінофену, буталбіталу і кофеїну), ФІОРИНАЛ або його дженерики (комбінацію аспіріну, буталбіталу і кофеїну, Novartis), МІГПРИВ або його дженерики (комбінацію аспіріну і метоклопраміду; Sanofi-Synthelabo), МІДРИН/МІДРИД або його дженерики (комбінацію ацетамінофену і дихлоралфеназону; Carnick), ПАРАМАКС (Sanofi-Synthelabo) або МІГРЕНЕРТОН (Dolorgiet), або їх дженерики (комбінацію парацетамолу і метоклопраміду), ВІКОДИН (Abbott) або його дженерики (комбінацію ацетамінофену і гідрокодону), СТАДОЛ НС (буторфанол у формі назального спрею; Bristol-Myers Squibb), ЛОНАРИД (Boehringer Ingelheim) або МІГРАЛІВ (Pfizer) або їх дженерики (комбінацію парацетамолу і кофеїну), і т. п.

Використовуваний у даному описі термін «суб'єкт» належить до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, що була об'єктом терапії, спостереження або експерименту.

Використовуваний у даному описі термін «терапевтично ефективна кількість» позначає ту кількість активної речовини або фармацевтичного агента, яка виявляє біологічну або лікувальну відповідь у системі тканин, тварині або людині, що визначається дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом і включає полегшення симптомів захворювання або порушення, підданих терапії.

У випадках, коли даний винахід спрямований на спільну терапію або комбіновану терапію, включаючи введення однієї або більше сполук формули (I) або формули (II), а також одного або більше знеболюючих агентів, «терапевтично ефективна кількість» повинна означати таку дозу комбінації агентів, узятих разом, при якій загальний вплив забезпечує бажаний біологічний або лікувальний ефект. Наприклад, терапевтично ефективна кількість при спільній терапії, що включає введення сполуки формули (I) або формули (II) і щонайменше одного знеболюючого агента, є кількістю сполуки формули (I) або формули (II) і кількістю знеболюючого агента, які при одночасному або послідовному введенні чинять комбіновану дію, яка є терапевтично ефективною. Крім того, фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, оцінить, що у випадку спільної терапії з терапевтично ефективною кількістю, як у прикладі вище, кількості сполуки формули (I) або формули (II) і/або кількості знеболюючого агента, введені окремо, можуть бути або можуть не бути терапевтично ефективними.

Використовувані в даному описі терміни «спільна терапія» і «комбінована терапія» повинні означати лікування суб'єкта, який потребує цього, здійснюване за допомогою введення однієї або більше сполук формули (I) або формули (II) у комбінації з одним або більше знеболюючими агента-

ми, де сполука (сполуки) формули (I) або формули (II) і знеболюючий агент (агенти) вводять будь-якими прийнятними способами, одночасно, послідовно, окремо або в одній фармацевтичній композиції. Коли сполука (сполуки) формули (I) або формули (II) і знеболюючий агент (агенти) вводять у роздільних лікарських формах, кількість дозувань, яку вводять за день для кожної сполуки, може бути однаковою або різною. Сполука (сполуки) формули (I) або формули (II) і знеболюючий агент (агенти) можна вводити однаковими або різними шляхами введення. Приклади прийнятних способів введення включають, без обмеження, пероральний, внутрішньовенний (в/в), внутрішньом'язовий (в/м), підшкірний (п/ш), трансдермальний і ректальний. Сполуки можна також вводити безпосередньо в нервову систему, включаючи, крім інших, інтрацеребральний, інтравентрикулярний, інтрацеребровентрикулярний, інтратектальний, інтрацистернальний, інтраспінальний і/або периспінальний шляхи введення при доставці за допомогою інтракраніальних або інтравертебральних голок і/або катетерів з або без насосних пристроїв. Сполука (сполуки) формули (I) або формули (II) і знеболюючий агент (агенти) можна вводити в одночасному або перемінному режимах, в один і той же або різний час протягом курсу терапії, одночасно в роздільних або єдиних формах.

У варіанті здійснення даного винаходу R^1 вибраний із групи, яка складається з водню і метилу. В іншому варіанті здійснення даного винаходу R^2 вибраний із групи, яка складається з водню і метилу. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу кожен R^1 і R^2 являє собою водень або кожен R^1 і R^2 являє собою метил.

У варіанті здійснення даного винаходу $-(CH_2)_a$ вибраний із групи, яка складається з $-CH_2-$ і $-CH_2-CH_2-$. В іншому варіанті здійснення даного винаходу $-(CH_2)_a$ являє собою $-CH_2-$.

У варіанті здійснення даного винаходу R^4 вибраний із групи, яка складається з водню і метилу, переважно R^4 являє собою водень.

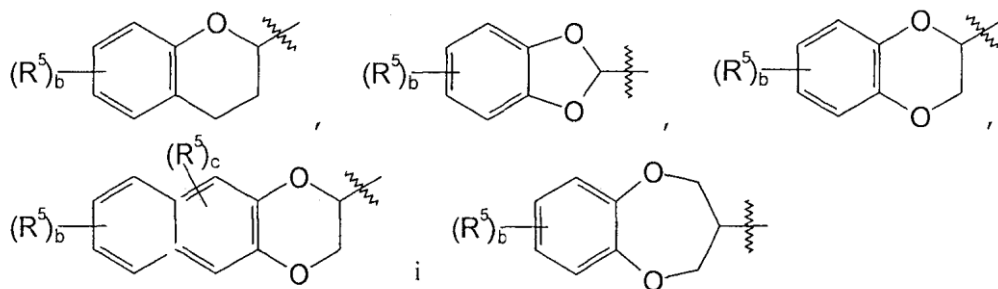
У варіанті здійснення даного винаходу а дорівнює 1.

У варіанті здійснення даного винаходу b є цілим числом від 0 до 2. В іншому варіанті здійснення даного винаходу c є цілим числом від 0 до 2. В іншому варіанті здійснення даного винаходу b є цілим числом від 0 до 1. В іншому варіанті здійснення даного винаходу c є цілим числом від 0 до 1. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу сума b і c дорівнює цілому числу від 0 до 2, переважно цілому числу від 0 до 1. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу b є цілим числом від 0 до 2, а c дорівнює 0.

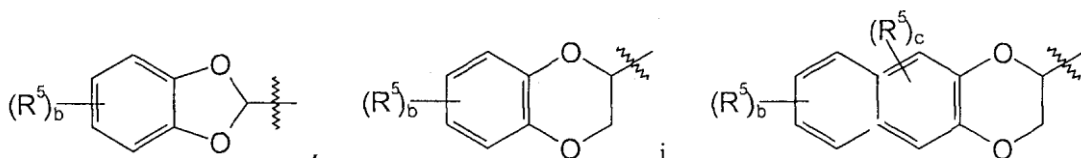
У варіанті здійснення даного винаходу




вибраний із групи, яка складається з:



В іншому варіанті здійснення даного винаходу  вибраний із групи, яка складається з:



В одному з варіантів здійснення даного винаходу  вибраний із групи, яка складається з


2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу), 2-(бензо[1,3]-діоксолілу), 3-(3,4-дигідро-бензо[1,4]-діоксепінілу), 2-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(хроманілу), 2-(5-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-хлоробензо[1,3]-діоксолілу), 2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(5-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-бромо-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу), 2-(8-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(2,3-дигідронафто[2,3-b][1,4]-діоксинілу) і 2-(4-метилбензо[1,3]-діоксолілу).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу



вибраний із групи, яка складається з 2-

(бензо[1,3]-діоксолілу), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(6-бромо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу) і 2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу). В іншому варіанті здійснення даного

винаходу  вибраний із групи, яка склада-

ється з 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксинілу) і 2-(6-бромо-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксинілу).

У варіанті здійснення даного винаходу R^5 вибраний із групи, яка складається з галогену і нижчого алкілу. В іншому варіанті здійснення даного винаходу R^5 вибраний із хлору, фтору, броду і метилу.

У варіанті здійснення даного винаходу, стерео-центр сполуки формули (I) знаходиться в S-конфігурації. В іншому варіанті здійснення даного винаходу, стерео-центр сполуки формули (I) знаходиться в R-конфігурації.

У варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) присутня у вигляді енантіомерно збагаченої суміші, де % енантіомерного збагачення (% ез) вищий, ніж приблизно 75%, переважно вищий, ніж приблизно 90%, більш переважно вищий, ніж приблизно 95%, найбільше переважно вищий, ніж приблизно 98%.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають варіанти здійснення, в яких замісники, вибрані для однієї або більше перемінних, визначених у даному описі (тобто R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y і A) незалежно вибрані, щоб бути будь-яким індивідуальним замісником або будь-якою підгрупою замісників, вибраних з повного списку, як визначено в даному описі.

Типові сполуки за даним винаходом приведені в таблиці 1 нижче. Додаткові сполуки за даним винаходом приведені в таблиці 3. У таблицях 1 і 2 нижча колонка, названа «стерео» визначає стереоконфігурацію атома вуглецю в гетероциклі, приєднаного до зв'язку, позначеним зірочкою. Коли будь-яке позначення не приведені, сполука була отримана у вигляді суміші стереоконфігурацій. Коли приведені позначення «R» або «S», стереоконфігурація була основана на енантіомерно збагаченому стартовому матеріалі.

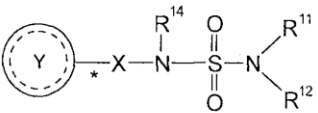

Таблиця 1

Типові сполуки формули (I)

$\text{R} \text{---} (\text{CH}_2)_a \text{---} \text{N}^{\text{R}^4} \text{---} \text{S}(\text{O})_2 \text{---} \text{N}^{\text{R}^1, \text{R}^2}$						
№	R	стерео	$(\text{CH}_2)_a$	NR^4	R^1	R^2
1	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)		CH_2	NH	H	H
2	2-(бензо[1,3]-діоксоліл)		CH_2	NH	H	H
3	3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]-діоксепініл)		CH_2	NH	H	H
4	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
5	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	R	CH_2	NH	H	H
6	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)		CH_2	NH	метил	метил
7	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)		CH_2	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
9	2-(6-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
10	2-(хроманіл)		CH_2	NH	H	H
13	2-(5-фторо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
14	2-(7-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
15	2-(6-хлоробензо[1,3]-діоксоліл)		CH_2	NH	H	H
16	2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)		CH_2CH_2	NH	H	H
18	2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
19	2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
20	2-(5-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
22	2-(8-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
24	2-(6-бромо-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
29	2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
30	2-(8-хлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
33	2-(2,3-дигідронафто[2,3-b][1,4]-діоксиніл)	S	CH_2	NH	H	H
35	2-(4-метилбензо[1,3]-діоксоліл)		CH_2	NH	H	H

Таблиця 2

Додаткові сполуки за даним винаходом

						
№		стерео	X	NR ⁴	R ¹	R ²
23	2-(5-метокси-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-метилкарбоніл-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-метоксикарбоніл-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-гідроксиметил-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-аміно-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H

Використовуваний у даному описі «галоген», якщо не зазначено інше, означає хлор, бром, фтор і йод.

Використовуваний у даному описі термін «алкіл», якщо не зазначено інше, використовуваний або окремо, або як частина заміщуючої групи, включає лінійні і розгалужені ланцюги. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил і т. п. Якщо не зазначено інше, позначення «нижчий» при використанні з алкілом означає вуглецевий ланцюг з 1-4 атомами вуглецю.

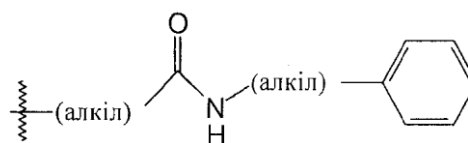
Використовуваний у даному описі «алкокси», якщо не зазначено інше, повинний позначати кисневмісний ефірний радикал з вищеописаних алкільних груп з лінійними або розгалуженими ланцюгами. Наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-гексилокси і т. п.

Використовуваний у даному описі символ «*» повинний позначати присутність стереоного центру.

Коли конкретна група є «заміщеною» (наприклад, алкілом, арилом і т. д.), то дана група може мати один або декілька замісників, переважно від одного до п'яти замісників, більш переважно від одного до трьох замісників, найбільш переважно від одного до двох замісників, незалежно вибраних зі списку замісників.

У відношенні замісників термін «незалежно» означає, що коли може бути присутній більше ніж один із зазначених замісників, такі замісники можуть бути однаковими або різними.

Відповідно до стандартної номенклатури, використовуваної по всьому опису даного винаходу, спочатку описується термінальна частина обумовленого ланцюга, а потім суміжної функціональної групи в напрямку до крапки приєднання. Таким чином, наприклад, «феніл-алкіл-аміно-карбоніл-алкільний» замісник відповідає групі формули:



Скорочення, використовувані в описі, особливо в Схемах і Прикладах, наступні:

ДЦК = Дициклогексилкарбодіімід

ДХЕ = Дихлоретан

ДХМ = Дихлорметан

ДІПЕА або ДІЕА = Діізопропілетиламін

ДМФА = N,N-Диметилформамід

ДМСО = Диметилсульфоксид

ЕДК = Етилкарбодіімід

Et₃N або TEA = Триетиламін

Et₂O = Діетиловий ефір

EA або EtOAc = етилацетат

EtOH = Етанол

ІПС = 2-пропанол

Гепт = Гептан

ГБТ = 1-Гідроксибензотриазол

ВЕРХ = Високоєфективна рідинна хроматографія

ЛАГ = Алюмогідрид літію

М або MeOH = Метанол

ЯМР = Ядерний Магнітний Резонанс

Pd-C = паладієвий каталізатор на вугіллі

ОФ ВЕРХ - Обернено-фазова високоєфективна рідинна хроматографія

КТ або кт = кімнатна температура

TEA = Триетиламін

ТФО = Трифтороцтова кислота

ТГФ = Тетрагідрофуран

ТШХ = Тонкошарова хроматографія

Коли сполуки згідно з даним винаходом мають щонайменше один хіральний центр, вони відповідно можуть існувати у вигляді енантімерів. Коли

сполуки володіють двома або більше хіральними центрами, вони додатково можуть існувати у вигляді діастереомерів. Варто розуміти, що всі зазначені ізомери і їх суміші включені в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати у вигляді поліморфних модифікацій, і, як передбачається, повинні бути включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, при цьому зазначені сольвати, як передбачається, також повинні бути включені в обсяг даного винаходу.

З метою застосування в медицині солі сполук даного винаходу належать до нетоксичних «фармацевтично прийнятних солей». Однак інші солі можуть використовуватися при отриманні сполук згідно з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі сполук включають солі приєднання кислот, які можуть бути отримані, наприклад, при змішуванні розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна або кислота фосфорна кислота. Крім того, коли сполуки за даним винаходом несуть кислотну групу, їх прийнятні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; а також солі, утворені з прийнятними органічними лігандами, наприклад, солі четвертинного амонію. Таким чином, приклади фармацевтично прийнятних солей включають: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітартрат, борат, бромід, едетат кальцію, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, амонієву сіль N-метилглюкаміну, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, основний ацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетидид і валерат.

Приклади кислот і основ, що можуть використовуватися в отриманні фармацевтично прийнятних солей, включають наступні:

кислоти, включаючи оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацетильовані амінокислоти, адипінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфонову кислоту, (+)-(1L)-камфор-10-сульфонову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксіетансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентізинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, α -оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, бромоводневу кислоту, хлороводневу кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (\pm)-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, (\pm)-DL-мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтонову кислоту, нікотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамінову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, n-толуолсульфонову кислоту й ундециленову кислоту; і

основи, включаючи аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, деанол, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метил-глюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, піперазин, гідроксид калію, 1-(2-гідроксіетил)-піролідін, вторинний амін, гідроксид натрію, триетаноламін, трометамін і гідроксид цинку.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані відповідно до способу, представленому на Схемі 1.

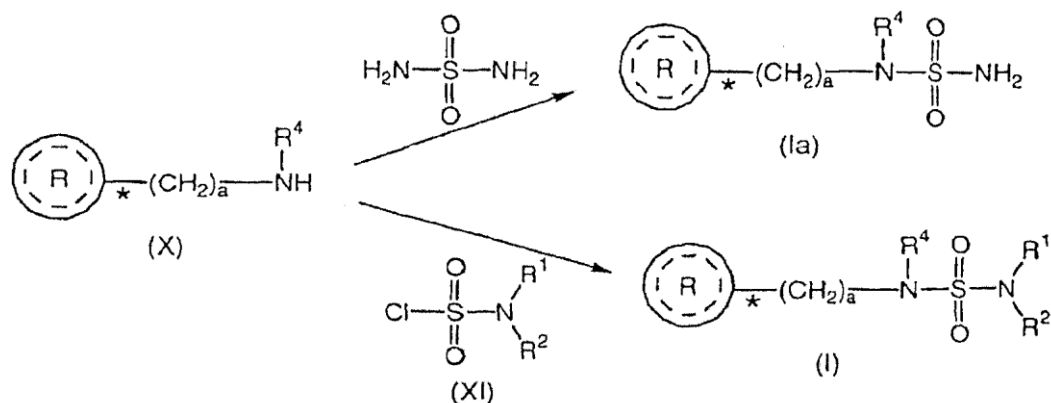


Схема 1

Таким чином, прийнятним чином заміщена сполука формули (X), відома сполука або сполука, отримана відомими способами, реагує із сульфамідом, відомою сполукою, де сульфамід переважно присутній у кількості в діапазоні приблизно від 2 до приблизно 5 еквівалентів в органічному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан і т. п., переважно при підвищеній температурі в діапазоні приблизно від 50°C до приблизно 100°C, більш переважно приблизно при температурі дефлегмації, що приводить до відповідної сполуки формули (Ia).

Альтернативно, заміщена прийнятним чином сполука формули (X), відома сполука або сполука, отримана відомими способами, реагує з заміщеною сполукою формули (XI), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами, у присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, піридин і

т. п., в органічному розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (I).

Сполуки формули (X), де являє со-

бою , можуть бути отримані

відповідно до способу, представленою на Схемі 2.

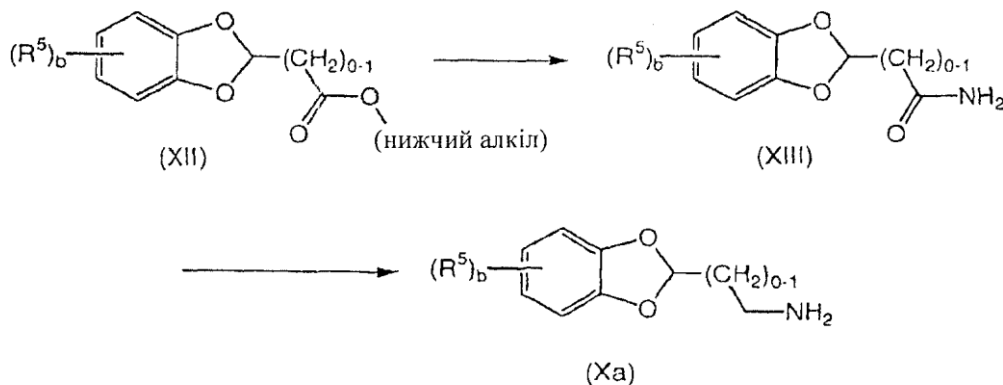


Схема 2

Таким чином, прийнятним чином заміщена сполука формули (XII), відома сполука або сполука, отримана відомими способами (наприклад, як описано в Схемі 3 вище), реагує з NH_4OH , відомою сполукою, необов'язково в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (XIII).

Сполука формули (XIII) реагує з правильно підібраним відновлювальним агентом, таким як ЛАГ і т. п., в органічному розчиннику, такому як ТГФ, діетиловий ефір і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (Xa).

Сполуки формули (X), де вибраний з

, можуть бути отримані

відповідно до способу, представленою на Схемі 3.

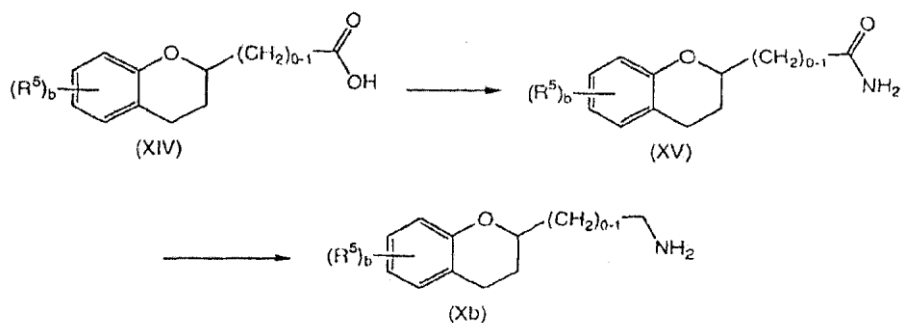

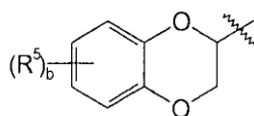


Схема 3

Таким чином, заміщена прийнятним чином сполука формули (XIV), відома сполука або сполука, отримана відомими способами, реагує з NH_4OH , у присутності зшивного агента, такого як ДЦК і т. п., необов'язково в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (XV).

Сполука формули (XV) реагує з правильно підібраним відновлювальним агентом, таким як ЛАГ і т. п., в органічному розчиннику, такому як ТГФ, діетиловий ефір і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (Xb).

Сполуки формули (X), де  вибраний з



і де а дорівнює 2, можуть бути отримані відповідно до способу, представленою на Схемі 4.

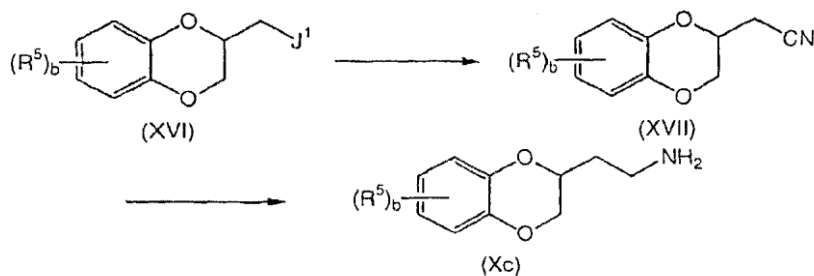



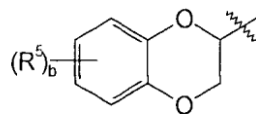
Схема 4

Таким чином, заміщена прийнятним чином сполука формули (XVI), де J^1 є прийнятною відхідною групою, такою як Br, Cl, I, тозил, мезил, трифліл і т. п., відома сполука або сполука, отримана відомими способами (наприклад, активацією відповідної сполуки, де J^1 являє собою BIN), реагує з ціанідом, таким як ціанід калію, ціанід натрію і т. п., у органічному розчиннику, такому як ДМСО, ДМФА, ТГФ і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (XVII).

Сполуку формули (XVII) відновлюють відповідно до відомих способів, наприклад, реакцією з прийнятним відновлювальним агентом, таким як ЛАГ, боран і т. п., що приводить до відповідної

сполуки формули (Xc).

Сполуки формули (X), де  вибраний з



і де а дорівнює 1, можуть бути отримані відповідно до способу, представленою на Схемі 5.

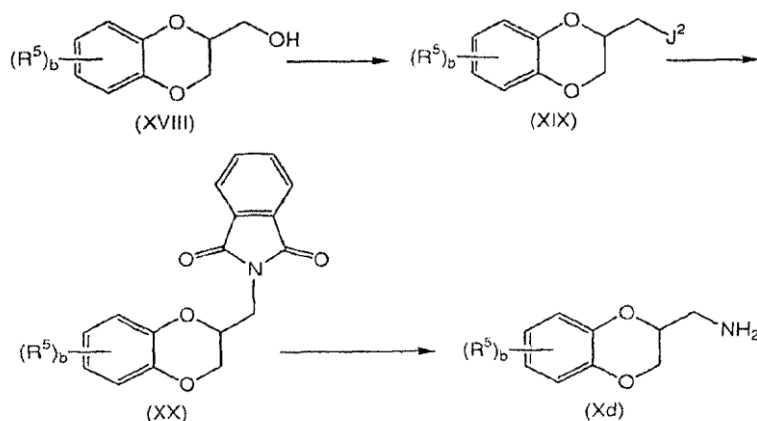


Схема 5

Таким чином, прийнятним способом заміщена сполука формули (XVIII), відома сполука або сполука, отримана відомими способами, активують відповідно до відомого способу, що приводить до відповідної сполуки формули (XIX), де J являє собою прийнятну відхідну групу, таку як тозилат, Cl, Br, I, мезилат, трифлат і т. п.

Сполука формули (XIX) реагує з фталімідною сіллю, такою як фталімід калію, фталімід натрію і т. п., в органічному розчиннику, такому як ДМФА, ДМСО, ацетонітрил і т. п., переважно при підвищеній температурі в діапазоні від 50°C до приблизно 200°C, більш переважно приблизно при температурі дефлегмації, що приводить до відповід-

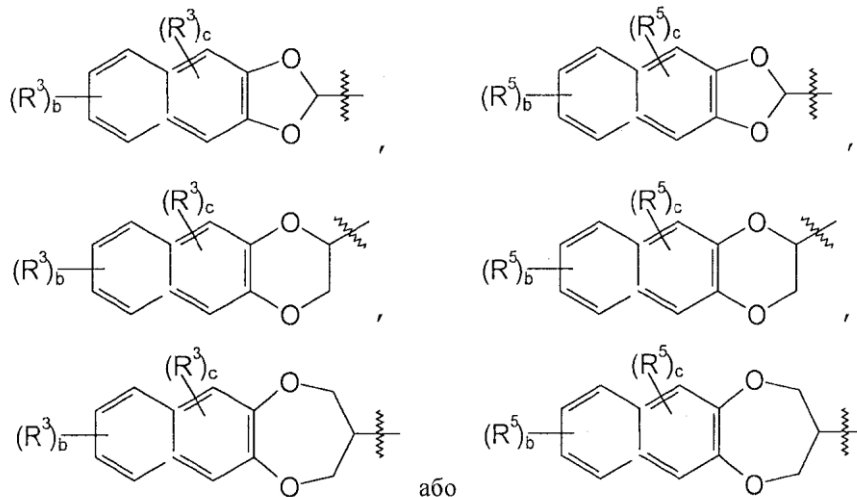
відповідної сполуки формули (XX).

Сполука формули (XX) реагує з N_2H_4 , відомою сполукою, в органічному розчиннику, такому як етанол, метанол і т. п., переважно при підвищеній температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, більш переважно приблизно при температурі дефлегмації і т. п., що приводить до відповідної сполуки формули (Xd).

Фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, буде розуміти, що сполуки формули (X), де



вибраний з



можуть бути отримані відомими способами або, наприклад, відповідно до способів, представлених на Схемах 2-5 вище, вибираючи і заміщуючи відповідні нафтил-конденсовані сполуки для бензоконденсованих вихідних матеріалів.

Фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, також буде розуміти, що коли необхідно єдиний енантіомер сполуки формули (X) (або суміш енантіомерів, де один енантіомер є збагаченим), вищезгадані способи, описані в Схемах 1-5, можуть бути застосовані за допомогою заміщення відповідного єдиного енантіомеру (або суміші енантіомерів, де один енантіомер є збагаченим) для відпові-

дного вихідного матеріалу.

Фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, буде розуміти, що стадія реакції даного винаходу може бути проведена в різних розчинниках або системах розчинників, зазначена стадія реакції може також бути проведена в суміші прийнятних розчинників або систем розчинників.

Коли способи отримання сполук відповідно до винаходу дають суміші стереоізомерів, то зазначені ізомери можуть бути поділені звичайними способами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути отримані в рацемічній формі, або окремі енантіомери можуть бути отримані.

мані енантіоселективним синтезом або за допомогою виділення. Сполуки можуть, наприклад, бути поділені на складаючі їх енантіомери стандартними способами, такими як утворення діастереомірних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-*n*-толуол-*D*-винна кислота і/або (+)-ди-*n*-толуол-*L*-винна кислота, з наступною фракційною кристалізацією і регенерацією вільної основи. Сполуки можуть також бути поділені за допомогою утворення діастереомірних складних ефірів або амідів, з наступним хроматографічним роділенням і видаленням хіральної допоміжної сполуки. Як альтернатива, сполуки можуть бути поділені з використанням хіральної ВЕРХ-колонки.

При здійсненні кожного зі способів отримання сполук за даним винаходом може бути необхідним і/або бажаним захистити чутливі або реакційно-здатні групи на кожній з відповідних молекул. Це може бути досягнуто за допомогою звичайних захисних груп, таких як описані в *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; і *T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Захисні групи можуть бути вилучені в одній зі зручних наступних стадій, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

Даний винахід додатково включає фармацевтичні композиції, що містять одну або більше сполук формули (I) з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтичні композиції, що містять як активний компонент одну або більше сполук винаходу, описаних у даному описі, можуть бути отримані ретельним змішуванням сполуки або сполук з фармацевтичним носієм відповідно до стандартних методик складання фармацевтичних композицій. Носій може мати великий діапазон форм в залежності від бажаного шляху введення (наприклад, перорального, парентерального). Таким чином, у випадку рідких препаратів для перорального застосування, таких як суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, барвники і т. п.; у випадку твердих препаратів для перорального застосування, таких як порошки, капсули і таблетки, прийнятні носії і добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранульовані агенти, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі добавки і т. п. Тверді препарати для перорального застосування можуть бути також покриті такими речовинами як цукри або покриті ентеро-соліюльним покриттям, щоб змінити основну ділянку абсорбції. У випадку парентерального введення носій звичайно буде складатися зі стерильної води, при цьому з метою підвищення розчинності або для консервації можуть бути додані інші компоненти. Суспензії або розчини для ін'єкцій можуть бути також приготовлені з використанням водяних носіїв поряд з відповідними добавками.

Для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом одну або більше сполук за даним винаходом як активний компонент ретельно перемішують з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методик складання фармацевтичних

композицій, де зазначений носій може мати великий діапазон форм в залежності від форми препарату, необхідної для введення, наприклад, пероральної або парентеральної, такої як внутрішньом'язова. У ході готування композицій у лікарській формі для перорального застосування може використовуватися кожний зі стандартних фармацевтичних носіїв. Таким чином, у випадку рідких препаратів для перорального застосування, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і т. п.; у випадку твердих препаратів для перорального застосування, таких як, наприклад, порошки, капсули, каплетти, желатинові капсули і таблетки, прийнятні носії і добавки включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранульовані агенти, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі добавки і т. п. Завдяки легкості введення таблетки і капсули являють собою найбільш вигідну лікарську форму для перорального застосування, і в даному випадку, мабуть, застосовуються тверді фармацевтичні носії. Якщо необхідно, таблетки можуть бути покриті цукром або ентеро-соліюльним покриттям за допомогою стандартних методик. У випадку препаратів для парентерального застосування носій звичайно буде включати стерильну воду, хоча можуть бути включені інші компоненти, призначені, наприклад, для підвищення розчинності або консервації. Також можуть бути приготовлені суспензії для ін'єкцій, при цьому можуть використовуватися прийнятні рідкі носії, суспендуючі добавки і т. п. Фармацевтичні композиції в даному описі будуть містити таку кількість активного компоненту, у розрахунку на лікарську форму, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і т. п., яку необхідно для доставки ефективної дози, як описано вище. Фармацевтичні композиції в даному описі будуть містити, у розрахунку на лікарську форму, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, свічку, чайну ложку і т. п., приблизно від 0,1-1000 мг і зможуть прийматися в дозуванні приблизно від 0,01-200,0 мг/кг/день, переважно від приблизно 0,1 до 100 мг/кг/день, більш переважно приблизно від 0,5-50 мг/кг/день, більш переважно приблизно від 1,0-25,0 мг/кг/день або у будь-якому зазначеному діапазоні. Дозування, однак, можуть бути різні в залежності від потреби пацієнтів, тяжкості захворювання, яке лікують, і застосовуваної сполуки. Може використовуватися або щоденне введення або постперіодичне дозування.

Переважно зазначені сполуки знаходяться в стандартних лікарських формах, таких як таблетки, пігулки, капсули, порошки, гранули, стерильні розчини для парентерального введення або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або свічі; для перорального, парентерального, інтраназального, сублінгвального або ректального введення, або для введення за допомогою інгаляції або вдихування. Як альтернатива композиція може бути присутньою у формі, прийнятній для щотижневого або щомісячного введення; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як деканоат, може

бути прийнятною для забезпечення препарату пролонгованої дії для внутрішньом'язової ін'єкції. Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний компонент змішують з фармацевтичним носієм, наприклад зі звичайними компонентами таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, цукроза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або камеді, а також з іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, що дозволяє отримати тверду попередню композицію, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Коли зазначені попередні композиції згадуються як гомогенні, це означає, що активний компонент рівномірно диспергований по всьому об'єму композиції, і в такий спосіб композиція може бути легко поділена на рівно ефективні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Потім зазначену тверду попередню композицію поділяють на стандартні лікарські форми вищеописаного типу, що містять від 0,1 до приблизно 1000 мг активного компонента даного винаходу. Таблетки або пігулки нової композиції можуть бути покриті або складені іншим способом, що забезпечує лікарську форму, яка володіє перевагою пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка можуть включати внутрішній і зовнішній компоненти дозування, причому останній є присутній у формі оболонки зверху основи. Зазначені два компоненти можуть бути розділені ентеро-соліюльним шаром, який служить для запобігання розпаду в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту проходити у вихідному вигляді в дванадцятипалу кишку або забезпечує затримку вивільнення. Для зазначених ентеро-соліюльних шарів або покриттів можуть використовуватися різні матеріали, що включають ряд полімерних кислот і такі матеріали як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми для перорального введення або ін'єкцій, в які можуть бути включені нові сполуки за даним винаходом, включають водяні розчини, ароматизовані сиропи, водяні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісове масло, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії. Прийнятні диспергуючі або суспендуючі добавки для водяних суспензій включають синтетичні і натуральні камеді, такі як трагакантова камедь, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Спосіб лікування депресії, описаний у даному винаході, може також здійснюватися з використанням фармацевтичної композиції, що включає кожну зі сполук, визначених у даному описі, і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може містити приблизно від 0,1 до 1000 мг, переважно приблизно 50-500 мг сполуки, і може бути складена в будь-якій формі, прийнятній для вибраного способу введення. Носії включають необхідні й інертні фармацевтичні наповнювачі, включаючи, без обмеження, зв'язувальні речовини, суспендуючі добавки, ковзні речовини, ароматизатори, підсолоджувачі, консерванти, барвники і

покриття. Композиції, прийнятні для перорального введення, включають тверді форми, такі як пігулки, таблетки, каплетти, капсули (кожна форма включає композиції негайного вивільнення, з регульованим часом вивільнення й уповільненим вивільненням), гранули і порошки, а також рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії і суспензії. Форми, застосовувані для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії і суспензії.

Переважаю, сполуки за даним винаходом можна вводити в єдиній щоденній дозі, або повна щоденна доза може бути введена в роздільних дозах, два, три або чотири рази на день. Крім того, сполуки за даним винаходом можна вводити в інтраназальній формі за допомогою місцевого застосування прийнятних інтраназальних носіїв, або за допомогою трансдермальних пластрів, відомих середнім фахівцям у даній галузі техніки. При введенні у формі трансдермальної системи доставки, введення дози, безумовно, буде здійснюватися безупинно, а не періодично, протягом всього режиму дозування.

Наприклад, для перорального введення у формі таблеток або капсул, активний компонент лікарського засобу може бути об'єднаний з нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм для перорального застосування, таким як етанол, гліцерин, вода і т. п. Крім того, коли бажано або необхідно, у суміш можуть бути також включені прийнятні зв'язувальні речовини, ковзні речовини, дезінтегруючі добавки і барвники. Прийнятні зв'язувальні речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, натуральний цукор, такий як глюкоза або бета-лактоза, цукристі речовини кукурудзи, натуральні і синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т. п. Дезінтегратори включають, крім інших, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і т. п.

У рідкі форми звичайно додають суспендуючі або диспергуючі добавки, такі як синтетичні і натуральні камеді, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу і т. п. Для парентерального введення кращими є стерильні суспензії і розчини. Ізотонічні препарати, що звичайно містять прийнятні консерванти, застосовуються у випадках, коли переважно внутрішньовенне введення.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в складі кожної з попередніх композицій і відповідно до режимів дозування, встановлених в рівні техніки, у всіх випадках, коли потрібно лікування депресії.

Щоденна доза продуктів може варіювати в широкому діапазоні від 0,01 до 200 мг/кг для дорослої людини на день. У випадку перорального введення сполуки переважно забезпечуються у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 і 1000 міліграмів активного компонента для симптоматичного регулювання дозування підданого лікуванню пацієнта. Ефективна кількість препарату звичайно знаходиться на рівні дозування приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 200 мг/кг

маси тіла на день. Переважно діапазон дозування складає від, приблизно 0,1, до, приблизно, 100,0 мг/кг маси тіла на день, більш переважно, приблизно, від 0,5 мг/кг до, приблизно 50 мг/кг, більш переважно від, приблизно 1,0, до, приблизно, 25,0 мг/кг маси тіла на день. Сполуки можна вводити в режимі 1-4 рази на день.

Оптимальні дози, що вводяться, можуть бути легко визначені фахівцями, кваліфікованими в даній галузі техніки, і варіюють в залежності від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, концентрації препарату і поліпшення протягом захворювання. Крім того, фактори, пов'язані з конкретним пацієнтом, підданим лікуванню, які включають вік пацієнта, вагу, режим харчування і час введення, приводять до необхідності корекції дозувань.

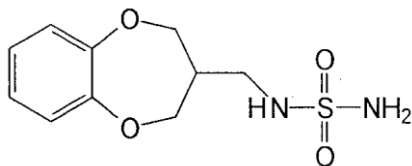
Фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, буде розуміти, що й іспити *in vivo*, і *in vitro* з використанням прийнятних, відомих і загальноприйнятих клітинних і/або тваринних моделей дозволяють прогнозувати здатність випробовуваної сполуки при лікуванні або профілактиці даного порушення.

Фахівець, кваліфікований у даній галузі техніки, також буде розуміти, що клінічні іспити на людях, включаючи первинні іспити на людині, іспити з підбору дози й іспити на ефективність, у здорових пацієнтів і/або страждаючих від даного порушення, можуть бути проведені відповідно до способів, відомих у клінічній і медичній галузях.

Наступні приклади викладені з метою допомоги при розумінні винаходу, і не призначені і не повинні розглядатися, як обмежуючі будь-яким чином винахід, викладений у формулі, яка слідує далі.

Приклад 1

((3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]-діоксепін-3-іл)метилсульфамід (Сполука №3)



Пірокатехін (5,09 г, 46,2 ммоль) і карбонат калію змішували в ацетонітрилі і нагрівали з дефлегмацією протягом однієї години. Потім додавали 2-хлорметил-3-хлор-1-пропен (5,78 г, 46,2 ммоль), і реакцію продовжували з дефлегмацією протягом 24 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат випаровували, а залишок розріджували у воді й екстрагували діетиловим ефіром (3 рази). Об'єднаний органічний розчин сушили над $MgSO_4$ і концентрували. Хроматографічне очищення (2% діетиловий ефір у гексані) приводило до отримання 3-метилен-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]-діоксепіну у вигляді безбарвної олії.

MS(ESI): 163,2 ($M+H^+$)

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ 6,94 (м, 4Н), 5,07 (с, 2Н), 4,76 (с, 4Н).

3-метилен-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]-діоксепін (5,00 г, 30,8 ммоль) розчиняли в сухому

ТГФ (100 мл). Боран-ТГФ (1,0 М в ТГФ, 10,3 мл) додавали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 5 годин. Потім додавали аміносильфонову кислоту (6,97 г, 61,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегмацією протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали водяний розчин гідроксиду натрію (3,0 М, 100 мл). Розчин екстрагували етилацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над $MgSO_4$. Розчин концентрували під вакуумом і очищували за допомогою хроматографії (2-8% метанолу в дихлорметані), у результаті чого отримували ((3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]-діоксепін-3-іл)метил)аміну у вигляді безбарвної олії.

MS(ESI): 180,1 ($M+H^+$)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$), δ 6,92 (м, 4Н), 4,21 (м, 2Н), 4,07 (м, 2Н), 3,33 (широкий, 2Н), 3,16 (д, J = 4 Гц, 1Н), 2,72 (д, J = 4 Гц, 1Н), 2,30 (м, 1Н).

((3,4-Дигідро-2Н-бензо[b][1,4]-діоксепін-3-іл)метил)амін (2,90 г, 16,2 ммоль) і сульфамід (3,11 г, 32,4 ммоль) змішували в сухому діоксані (60 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом ночі. Потім додавали хлороформ, а осад видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували у вакуумі й очищували за допомогою хроматографії (2-8% ацетону в дихлорметані), у результаті чого отримували зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

258,8 ($M+H^+$)

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO$), δ 6,92 (м, 4Н), 6,71 (широкий, 1Н), 6,59 (широкий, 2Н), 4,19 (м, 2Н), 4,04 (м, 2Н), 3,00 (м, 2Н), 2,39 (м, 1Н).

Приклад 2

N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)сульфамід (Сполука №1)

Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілметиламін (4,4 г, 26 ммоль) і сульфамід (5,1 г, 53 ммоль) змішували в 1,4-діоксані (100 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого невелику кількість твердої речовини відфільтровували і видаляли. Фільтрат випаровували у вакуумі, а залишок очищували за допомогою колонової флеш-хроматографії (ДХМ:метанол - 10:1), з отриманням білої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували в ДХМ, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Т. п.: 97,5-98,5°C

Елементний Аналіз:

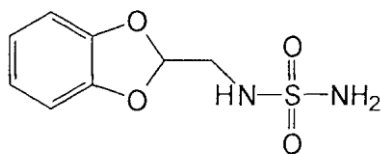
Розрахунковий склад: С, 44,25; Н, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Отриманий склад: С, 44,28; Н, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

1H ЯМР ($DMCO$ d6) δ 6,85 (м, 4Н), 6,68 (широкий с, 3Н, NH), 4,28 (м, 2Н), 3,97 (дд, J = 6,9, 11,4 Гц, 1Н), 3,20 (м, 1Н), 3,10 (м, 1Н).

Приклад 3

(Бензо[1,3]-діоксол-2-ілметил)сульфамід (Сполука №2)



Пірокатехін (10,26 г, 93,2 ммоль), метоксид натрію (25% по масі в метанолі, 40,3 г, 186 ммоль) і метил дихлорацетат (13,3 г, 93,2 ммоль) змішували в безводному метанолі (100 мл). Розчин нагрівали з дефлегмацією протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, підкислювали шляхом додавання концентрованої соляної кислоти, а потім концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 50 мл. Додавали воду, після чого суміш екстрагували діетиловим ефіром (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушили над MgSO_4 , концентрували до отримання коричневого твердого залишку й очищували за допомогою хроматографії (2% етилацетат у гексані), з отриманням метилового ефіру бензо[1,3]-діоксол-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної олії.

MS(ESI): 195,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ 6,89 (широкий, 4H), 6,29 (с, 1H), 4,34 (кв, $J = 7$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J = 7$ Гц, 3H).

До метилового ефіру бензо[1,3]-діоксол-2-карбонової кислоти (7,21 г, 40,0 ммоль) додавали гідроксид амонію (29% у воді, 10 мл) і достатню кількість ацетонітрилу для отримання гомогенної суміші (~5 мл). Розчин перемішували протягом двох годин при кімнатній температурі, а потім додавали дистильовану воду. Амід бензо[1,3]-діоксол-2-карбонової кислоти, що випав у вигляді білого осаду, відділяли фільтруванням і використовували без подальшого очищення.

MS(ESI): 160,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO), δ 7,99 (с, широкий, 1H), 7,72 (с, широкий, 1H), 6,94 (м, 2H) 6,86 (м, 2H), 6,30 (с, 1H).

Амід бензо[1,3]-діоксол-2-карбонової кислоти (5,44 г, 32,9 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (ТГФ, 100 мл). До розчину при кімнатній температурі повільно додавали алюмогідрид літію (ЛАГ, 1М в ТГФ, 39,5 мл, 39,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім з метою гідролізу надлишку ЛАГ додавали дистильовану воду. Додавали водяний розчин гідроксиду натрію (3,0 М, 100 мл), після чого розчин екстрагували етилацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин промивали водою і сушили над MgSO_4 . Розчинник випаровували з отриманням С-бензо[1,3]-діоксол-2-іл-метиламін у вигляді безбарвної олії.

MS (ESI): 152,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ 6,87 (м, 4H), 6,09 (т, $J = 4$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J = 4$ Гц, 2H)

С-Бензо[1,3]-діоксол-2-іл-метиламін (2,94 г, 19,4 ммоль) і сульфамід (3,74 г, 38,9 ммоль) змішували в сухому діоксані (50 мл), після чого отриманий розчин нагрівали з дефлегмацією протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, а залишок очищували хроматографією (2-10% ацетону в ди-

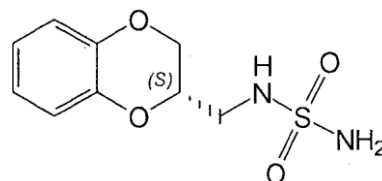
хлорметані), з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS(ESI): 230,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ 6,87 (м, 4H), 6,25 (т, $J = 4$ Гц, 1H), 4,79 (широкий, 1H), 4,62 (широкий, 1H), 3,64 (д, $J = 4$ Гц, 2H).

Приклад 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука №4)



Пірокатехін (13,2 г, 0,12 моль) і карбонат калію (16,6 г, 0,12 моль) змішували в ДМФА (250 мл), після чого додавали (2R)-гліцидилтозилат (22,8 г, 0,10 моль) і перемішували реакційну суміш при 60°C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розріджували крижаною водою (1 л) і екстрагували діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин промивали 3 рази 10%-им розчином карбонату калію, одноразово водою, одноразово підсоленою водою і випаровували у вакуумі, з отриманням білої твердої речовини, очищеної колонковою флеш-хроматографією (ДХМ:метанол - 50:1), з отриманням ((2S)-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метанолу у вигляді твердої речовини.

Отриману тверду речовину (13,3 г, 68 ммоль) розчиняли в піридині (85 мл), охолоджену до 0°C, додавали n-толуолсульфонілхлорид (13,0 г, 68 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш розріджували діетиловим ефіром (1 л) і 1N HCl (1,2 л). Органічний шар відділяли і промивали 2 рази 1N HCl (500 мл), 4 рази водою (150 мл), одноразово підсоленою водою, сушили (MgSO_4) і випаровували у вакуумі, з отриманням білої твердої речовини, очищеною за допомогою колонкової флеш-хроматографії (Гептан:ЕА - 2:1) з отриманням (2S)-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл-метилового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Білу тверду речовину змішували з фталімідом калію (14,4 г, 78 ммоль) у ДМФА (250 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 1 год, охолоджували до кімнатної температури і виливали отриману суміш у енергійно перемішувану воду (1,5 л), і перемішували 30 хв. Білу тверду речовину відфільтровували і промивали кілька разів водою, 2%-им розчином NaOH, а потім знову водою, а потім сушили на повітрі з отриманням (2S)-2-(2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-ізоіндол-1,3-діону у вигляді білої порошкоподібної речовини.

Отриману білу порошкоподібну речовину змішували з гідрaziном (2,75 г, 86 ммоль) у EtOH (225 мл), після чого нагрівали з дефлегмацією протягом 2 год, а потім охолоджували до кімнатної температури, додавали 1N HCl до р 1,0 і перемішували протягом 15 хв. Отриманий білий осад

відфільтровували і промивали додатковою кількістю EtOH (осад видаляли), після чого фільтрат випаровували у вакуумі, а залишок розділяли між діетиловим ефіром і водяним розчином NaOH. Ефірний розчин сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі, отримавши як продукт світло-жовту олію. Отриману олію очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH - 10:1), з отриманням олії. Частина отриманої олії (4.82 г, 29 ммоль) у 2-пропанолі (250 мл) оброблювали 1Н HCl (30 мл) і нагрівали на паровій бані до отримання гомогенного розчину, а потім охолоджували до кімнатної температури. Через 3 год суміш охолоджували на льоді протягом 2 год. Білий пластівчастий осад (відповідна сіль HCl (2S)-C-(2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну) відфільтровували, а потім перекристалізовували з 2-пропанолу, з отриманням білої твердої речовини.

$[\alpha]_D = -69,6$ ($c = 1,06$, EtOH)

Отриману білу тверду речовину розділяли між ДХМ і розведеним розчином NaOH, після чого ДХМ сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням (2S)-C-(2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну у вигляді олієподібної речовини.

$[\alpha]_D = -57,8$ ($c = 1,40$, CHCl_3)

Отриману олієподібну речовину (2,1 г, 12,7 ммоль) і сульфамід (2,44 г, 25,4 ммоль) нагрівали з дефлегмацією в діоксані (75 мл) протягом 2 год, неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH 10:1) з отриманням білої твердої речовини, яку перекристалізовували з ДХМ, з отриманням у вигляді білої кристалічної речовини зазначеної в заголовку сполуки.

т. п. 102-103°C

$[\alpha]_D = -45,1^\circ$ ($c = 1,05$, M);

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,86 (м, 4H), 6,81 (широкий с, 3H, NH), 4,3 (м, 2H), 3,97 (дд, $J = 6,9$, 11,4 Гц, 1H), 3,20 (дд, $J = 5,5$, 13,7 Гц, 1H), 3,10 (дд, $J = 6,9$, 13,7 Гц, 1H).

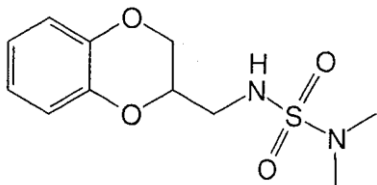
Елементний аналіз:

Розрахунковий склад: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Отриманий склад: C, 44,20; H, 4,69; N, 11,40; S, 13,22.

Приклад 5

N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-N',N'-диметилсульфамід (Сполука №6)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-2-ілметиламін (8,25 г, 5,0 ммоль) і триетиламін (1,52 г, 15 ммоль) змішували в ДМФА (10 мл) і охолоджували в крижаній бані в міру додавання диметилсульфамойлхлориду (1,44 г, 10 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували протягом 3 годин з постійним охолодженням. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою, після чого етилацетатний розчин промивали підсоленою водою,

сушили (MgSO_4) і випаровували у вакуумі, з отриманням олієподібної речовини. Отриману олієподібну речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат:гептан - 1:1), з отриманням білої твердої речовини, яку перекристалізовували (етилацетат/гексан), з отриманням у вигляді білої пластівчастої речовини зазначеної в заголовку сполуки.

т. п. 76-78°C

MS 273 (MH^+)

Елементний аналіз:

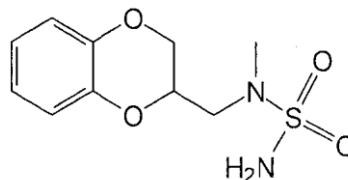
Розрахунковий склад: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78

Отриманий склад: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,87 (м, 4H), 4,59 (широкий м, 1H, NH), 4,35 (м, 1H), 4,27 (дд, $J = 2,3$, 11,4 Гц, 1H), 4,04 (дд, $J = 7,0$, 11,4, 1H), 3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 6H).

Приклад 6

N-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-N-метилсульфамід (Сполука №7)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-2-ілметиламін (825 мг, 5 ммоль) розчиняли в етилформіаті (15 мл), нагрівали протягом 30 хвилин, після чого випаровували у вакуумі, з отриманням N-(2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-формаміду у вигляді олієподібної речовини. Отриману олієподібну речовину в діетиловому ефірі (25 мл) оброблювали 1М розчином ЛАГ у ТГФ (9,0 мл, 9,0 ммоль) при 0°C і перемішували протягом 5 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані і розріджували водою (0,50 мл), після чого додавали 3Н NaOH (0,50 мл) і воду (0,50 мл). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Осад відфільтровували, і фільтрат випаровували у вакуумі, з отриманням залишку, який розділяли між 1Н HCl і діетиловим ефіром. Водну фазу нейтралізовували 1Н NaOH і екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу сушили (MgSO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням (2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-метиламіну у вигляді олієподібної речовини.

MS 180 (MH^+)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,85 (м, 4H), 4,30 (м, 2H), 4,02 (дд, $J = 7,9$, 11,6 Гц, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,50 (с, 3H)

Отриману олієподібну речовину (380 мг, 2,1 ммоль) і сульфамід (820 мг, 8,5 ммоль) змішували в діоксані (15 мл), нагрівали з дефлегмацією протягом 1,5 год і випаровували у вакуумі з отриманням неочищеного залишку. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/гептан 1:1), після чого отриману тверду речовину перекристалізовували з етилацетату/гексану з отриманням у вигляді білої твердої речовини

зазначеної в заголовку сполуки.

т. п. 97-98°C

MS 257 (M^{-1})

Елементний Аналіз:

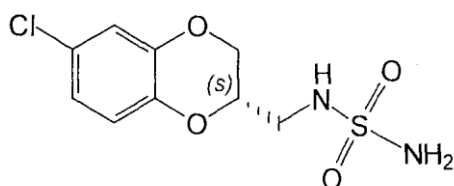
Розрахунковий склад: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Отриманий склад: C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,86 (м, 4H), 4,52 (широкий с, 2H), 4,46 (м, 1H), 4,29 (дд, J = 2,3, 11,5 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 6,5, 11,5 Гц, 1H), 3,51 (дд, J = 6,7, 14,9 Гц, 1H), 3,40 (дд, J = 5,9, 14,9 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H).

Приклад 7

(2S)-(-)-N-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука №8)



Відповідно до методики, представленої в прикладі 4 вище, у реакції брав участь 4-хлоркатехін, у результаті чого отримували суміш (2S)-C-(7-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну і (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну (приблизно в співвідношенні 3:1 6-хлоро:7-хлоро ізомерів, за даними ОФ ВЕРХ).

Отриману суміш розчиняли в 2-пропанолі (100 мл) і додавали 1Н розчин HCl у діетиловому ефірі до отримання рН = 1,0. Гідрохлорид, що випав в осад, відфільтровували (2,65 г) і перекристалізовували з метанолу/ПС, з отриманням білих кристалів. Отримані білі кристали розділяли між ДХМ і розведеним розчином NaOH. ДХМ сушили і випаровували у вакуумі, з отриманням очищеного (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну у вигляді олієподібної речовини.

$[\alpha]_D = -67,8$ (с = 1,51, $CHCl_3$)

Отриману олієподібну речовину (7,75 ммоль) і сульфамід (1,50 г, 15,5 ммоль) змішували в діоксані (50 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 2,0 год, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури і випаровували у вакуумі з отриманням твердого залишку. Продукт очищували на флеш-колонці, використовуючи ДХМ/метанол 20:1, з отриманням у вигляді білої твердої речовини зазначену в заголовку сполуки.

MS 277 (M^{-1})

$[\alpha]_D = -59,9^\circ$ (с = 1,11, М)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,90 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,81 (м, 2H), 4,76 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 4,29 (дд, J = 2,4, 11,5 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 7,1, 11,5 Гц, 1H), 3,45 (м, 2H)

Елементний Аналіз:

Розрахунковий склад: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05

Отриманий склад: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

Фільтрати кристалізованого гідрохлориду (2S)-C-(6-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну, отриманого вище, виділяли (співвід-

ношення 6-хлоро:7-хлоро ізомерів приблизно 1:1) і випаровували у вакуумі з отриманням сухого залишку, який розділяли між ДХМ (200 мл) і розведеним розчином NaOH (0,5 М, 50 мл). Розчин у ДХМ промивали один раз підсоленою водою, сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням олієподібної речовини, яку очищували за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (10-50% ацетонітрилу з 0,16% ТФО у воді і 0,20% ТФО) з отриманням як продукту (2S)-C-(7-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-метиламіну в залишку.

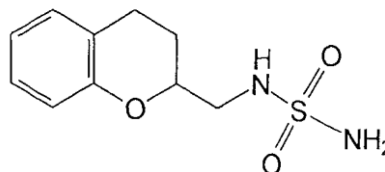
Отриманий залишок змішували із сульфамідом (0,90 г, 9,4 ммоль) у діоксані (25 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 2,5 год, після чого охолоджували до кімнатної температури і випаровували у вакуумі з отриманням олієподібної речовини. Олієподібну речовину очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням ДХМ/метанол - 10:1, з отриманням (2S)-(-)-N-(7-хлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфаміду у вигляді білої твердої речовини.

MS 277 (M^{-1})

1H ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 6,88 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 6,81 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,30 (дд, J = 2,3, 11,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, J = 7,0, 11,6 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H).

Приклад 8

Хроман-2-ілметилсульфамід (Сполука №10)



Хроман-2-карбонову кислоту (4,5 г, 25 ммоль) і ГБТ (3,86 г, 25 ммоль) змішували в ДХМ (40 мл) і ДМФА (10 мл). Диметиламінопропілетилкарбодіїмід (ЕДК, 4,84 г, 25 ммоль) додавали при кімнатній температурі, після чого реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Потім додавали гідроксид амонію (2,26 мл, 33,4 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 16 год. Реакційну суміш розріджували ДХМ (50 мл) і водою (50 мл), після чого рН суміші доводили за допомогою 1Н HCl до приблизно рН = 3,0. ДХМ відділяли, після чого водну фазу двічі екстрагували ДХМ. Об'єднану ДХМ фазу сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням олієподібної речовини, яку очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат) з отриманням олієподібної речовини.

Отриману олієподібну речовину (5,35 г, 30 ммоль) у ТГФ (90 мл) перемішували з 1М розчином ЛАГ у ТГФ (36 мл, 36 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Потім реакційну суміш розріджували водою, перемішували протягом 2 годин, отриманий розчин декантували, сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням С-хроман-2-іл-метиламіну у вигляді олієподібного аміну.

Олієподібний амін (1,63 г, 10 ммоль) і сульфамід (1,92 г, 20 ммоль) змішували в діоксані (50 мл)

і нагрівали з дефлегмацією протягом 2 год. Потім розчин охолоджували і випаровували у вакуумі з отриманням олієподібної речовини, яку очищували за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ:метанол 10:1), з отриманням білої твердої речовини. Отриману тверду речовину перекристалізовували з етилацетату/гексану з отриманням хроман-2-ілметилсульфаміду у вигляді білої твердої речовини.

т. п. 100-101°C

MS 241 (M^{-1})

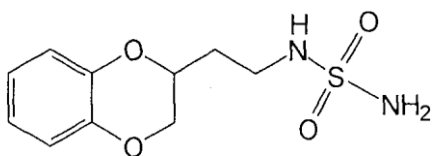
Елементний аналіз:

Розрахунковий склад: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23

Отриманий склад: C, 49,57; H, 5,80; N, 11,75; S, 13,33.

Приклад 9

2-(2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл)-етилсульфамід (Сполука №16)



Ціанід калію (2,05 г, 31,5 ммоль) додавали до 2-бромметил-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксину) (6,87 г, 30 ммоль) у ДМСО (90 мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. Потім реакційну суміш розріджували водою (250 мл) і двічі екстрагували діетиловим ефіром. Діетиловий ефір промивали водою, потім двічі промивали підсоленою водою, сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням 2-ціанометил-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксину) у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,89 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 4,31 (дд, J = 2,3, 11,5 Гц, 1H), 4,08 (дд, J = 6,2, 11,6 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 6,1, Гц, 2H).

2-Ціанометил-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин) розчиняли в ТГФ (50 мл), після чого додавали 1M розчин BH_3 у ТГФ (80 мл, 80 ммоль) і нагрівали реакційну суміш з дефлегмацією протягом 5 год, а потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. При охолодженні на крижаній бані, рН доводили до 1,0 за допомогою 2N HCl. Потім реакційну суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, після чого випаровували у вакуумі з отриманням олієподібної речовини. Олієподібну речовину розділяли між 3N NaOH і діетиловим ефіром, ефірний розчин промивали підсоленою водою, сушили (Na_2SO_4) і випаровували у вакуумі з отриманням неочищеного 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-2-іл)етил аміну.

MS ($M+H$)⁺ 180.

Неочищений 2-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-2-іл) етиламін у діоксані (100 мл) змішували із сульфамідом (3,0 г, 31 ммоль) і нагрівали з дефлегмацією протягом 2 год. Потім розчин охолоджували і випаровували у вакуумі з отриманням жовтогогарячого залишку, який очищували за допомогою колонкової хроматографії (ДХМ:MeOH - 10:1) з отриманням білої твердої речовини. Тверду

речовину перекристалізовували з ДХМ з отриманням у вигляді твердої речовини зазначеної в заголовку сполуки.

MS (M^{-1}) 257

Т. п. 101-103°C (різн.)

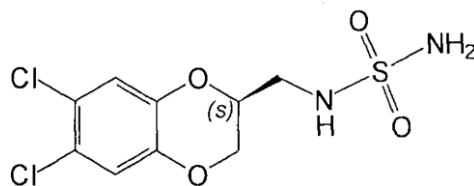
1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 6,86 (м, 4H), 4,70 (м, 1H), 4,52 (з, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,94 (дд, J = 7,4, 11,3 Гц, 1H), 3,43 (дд, J = 6,4, 12,9 Гц, 2H), 1,94 (дд, J = 6,5, 12,9, 2H).

Елементний Аналіз:

Отриманий: C, 46,48; H, 5,60; N, 10,81; S, 12,41
Розрахунковий: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Приклад 10

(2S)-(-)-N-(6,7-дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл-метил)-сульфамід (Сполука №29)



4,5-Дихлорокатехол (8,6 г, 48 ммоль) і карбонат калію (6,64 г, 48 ммоль) перемішували в ДМФА (200 мл). Потім додавали (2R)-гліцидилтозилат (9,12 г, 40 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім розріджували крижаною водою (600 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин промивали 3 рази 10%-им розчином карбонату калію, двічі підсоленою водою, сушили ($MgSO_4$) і випаровували у вакуумі з отриманням в'язкої олієподібної речовини, що представляє собою (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин)метанол.

Олієподібний (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин)-метанол (6,4 г, 27 ммоль) розчиняли в піридині (50 мл), охолоджену до 0°C. Потім додавали n-толуолсульфонілхлорид (5,2 г, 27 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш розріджували діетиловим ефіром і 1N HCl (750 мл), після чого органічний шар відділяли і промивали 2 рази 1N HCl (250 мл), один раз водою (150 мл), двічі підсоленою водою, сушили ($MgSO_4$) і випаровували у вакуумі з отриманням (2S)-6,7-дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл-метилового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,79 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,2 (м, 3H), 4,03 (дд, J = 6,3, 11,7 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

(2S)-6,7-Дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-іл-метиловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (8,0 г, 20,5 ммоль) змішували з фталімідом калію (6,1 г, 33 ммоль) у ДМФА (75 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 1 год, після чого охолоджували до кімнатної температури і вливали у енергійно перемішувану воду (0,5 л), а потім перемішували 30 хв. Білий осад відфільтровували і промивали кілька разів водою, 2%-

им розчином NaOH, і знову водою, а потім сушили на повітрі з отриманням (2S)-2-(6,7-дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-ізоіндол-1,3-діону (6,0 г, 80 %) у вигляді білої порошкоподібної речовини.

Білу порошкоподібну речовину змішували з гідразином (1,06 г, 33 ммоль) у EtOH (80 мл) і нагрівали з дефлегмацією протягом 2 год, а потім охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали 1N HCl, доводячи pH реакційної суміші до 1,0, після чого реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Білий осад відфільтровували і промивали додатково кількістю EtOH (осад видаляли), після чого фільтрат випаровували у вакуумі з отриманням залишку, який потім розділяли між діетиловим ефіром і водяним розчином NaOH. Ефірний розчин сушили (Na₂SO₄) і випаровували у вакуумі з отриманням в'язкої олієподібної речовини, що представляє собою (2S)-2-амінометил-(6,7-дихлоро-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,98 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,25 (дд, J = 2,0, 11,2 Гц, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 2,97 (д, J = 5,5 Гц, 2H).

Частина отриманої олієподібної речовини (3,8 г, 16 ммоль) і сульфаміди (3,1 г, 32,4 ммоль) нагрівали з дефлегмацією в діоксані (100 мл) протягом 2 год, і отриманий у результаті неочищений продукт очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH 20:1), з отриманням у вигляді білої твердої речовини зазначеної в заголовку сполуки, яку потім перекристалізовували з етилацетату/гексану, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної речовини.

MS [M-H]⁻ 311,0

Т.п. 119-121°C

[α]_D = -53,4° (с = 1,17, М)

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 7,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,91 (широкий с, 1H), 6,68 (широкий с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,05 (дд, J = 6,5, 11,5 Гц, 1H), 3,15 (м, 2H).

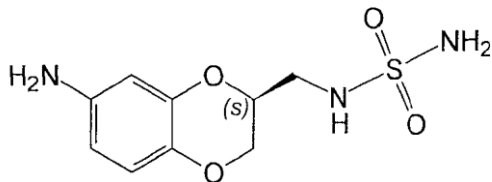
Елементний Аналіз:

Отриманий: С, 34,52; Н, 3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24

Розрахунковий: С, 34,64; Н, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Приклад 11

(2S)-(-)-N-(7-аміно-2,3-Дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука №36)



(2S)-(-)-N-(2,3-дигідро-7-нітро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід (1,2 г, 4,15 ммоль) отримували з 4-нітрокатехіну відповідно до методики, представленої в прикладі 4. Потім (2S)-(-)-N-(2,3-дигідро-7-нітро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід змішували з 10%-им розчином Pd/C у метанолі (120 мл) і струшували в атмосфері водню (268,9 кпа (39 фунтів/кв. дюйм)) при кімнатній тем-

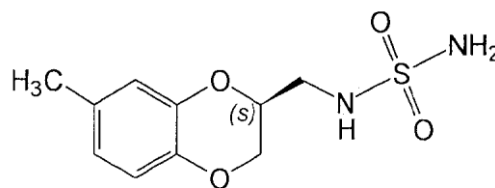
пературі протягом 3 год. Тверді частинки відфільтровували і промивали 10%-им М в ДХМ, після чого фільтрат випаровували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняли в 0,2N HCl (25 мл), заморожували і ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої пластівчастої речовини, у формі відповідного гідрохлориду.

MS (M+H)⁺ 260

¹H ЯМР (DMSO d₆): δ 10,2 (широкий с, 3H), 6,86 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (дд, J = 2,5, 8,4 Гц, 1H), 4,22 (м, 2H), 3,88 (дд, J = 6,7, 11,4 Гц, 1H), 3,04 (м, 2H)

Приклад 12

(2S)-(-)-N-(7-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-2-ілметил)-сульфамід (Сполука №19)



Зазначену в заголовку сполуку отримували відповідно до методики, описаної в прикладі 4 вище, з використанням як вихідної сполуки 4-метилкатехіну, з отриманням білої твердої речовини, яку перекристалізовували з етилацетату/гексану, з отриманням у вигляді білої твердої речовини зазначеної в заголовку сполуки.

MS [M-H]⁻ 257

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6,76 (м, 1H), 6,66 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,57 (широкий с, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,03 (дд, J = 6,9, 11,4 Гц, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Елементний Аналіз:

Розрахунковий: С, 46,50; Н, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Отриманий: С, 46,65; Н, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Приклад 13

Формаліновий дослід на мишах (NINDS)

Формаліновий тест на мишах являє собою модель гострих і хронічних захворювань, призначену для оцінки здатності тестованої сполуки до зняття болю.

У формаліновому тесті на мишах 0,5%-ий формалін вводили п/ш у підшовну область задньої лапки дорослих самців миші з метою викликати болючу відповідь, опосередковану запаленням. Біль виражався у вилизуванні області введення в біомодальному режимі - гострій і хронічній фазі. Гостра фаза виявлялася негайно і тривала приблизно 20 хв після ін'єкції, виражаючись у прямому збудженні нервових волокон. Вилизування відновлялося приблизно через 10 хв (~20 хв після ін'єкції), тривало 10-15 хв і являло собою хронічну фазу, яка, відповідно до висунутої гіпотези, викликана вивільненням медіаторів запалення, таких як цитокіни.

Активність у гострій фазі формалінового тесту є індикатором гострого болю, який, як думають, пов'язаний з периферичними нервовими шляхами. Активність у хронічній фазі формалінового тесту

показова для централізації і підвищення чутливості до болю у вищих нервових шляхах і, як було показано, добре корелює з ефективністю в моделі хронічного спазму Беннетта, що є моделлю невропатичного болю, і клінічною ефективністю для хронічного невропатичного болю (Vissers і ін., 2003).

Сполуку №8 оцінювали у формаліновому тесті на мишах, як описано вище. Сполуку №8 вводили в дозуванні 110 мг/кг, в/ч за 15 хв до ін'єкції формаліну, що, як спостерігали, значно зменшувало відповіді в гострій і хронічній фазах. Для гострої фази зменшення складало 52% від контролю ($p < 0,01$), тоді як для хронічної фази зменшення складало 43% від контролю ($p < 0,01$). Сполука №8, введена в дозуванні 60 мг/кг в/ч, показувала подібну анальгетичну активність з 30%-им зменшенням від контролю ($p < 0,05$) для гострої фази і 40%-им зменшення від контролю ($p < 0,01$) для хронічної фази.

Таким чином, у даному іспиті Сполука №8 показала анальгетичну активність, пов'язану особливо з гострим і хронічним запальним болем.

Приклад 14

Щуряча модель невропатичного болю Чанга

Щуряча модель Чанга являє собою дослід, використовуваний при визначенні, чи можна застосовувати сполуку для зняття невропатичного болю (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994).

У даному дослідженні самців щура лінії Спраг Доулі (145-165 г; Harlan) анестезували, після чого нерв L5 видалили і лігували шовковим матеріалом, що привело до механічної алодинії. Через шість тижнів після лігування щурам швидко вводили носій (0,5% водяний розчин метилцелюлози) або Сполуку №8 у дозуванні 120 і 240 мг/кг, п/о. Механічну (тактильну) алодинію оцінювали кількісно, реєструючи тиск, при якому зачіплена лапка відсмикувалася від градуйованого стимулу (голки фон Фрея) через 30 хв, 1, 2, 4, 6, 8 і 24 год після введення. Результати стандартизували і представили в % від MPE (максимального захисного ефекту) препарату.

Введення Сполуки №8 у дозуванні 120 мг/кг п/о привело до 42%-ого збільшення %MPE в порівнянні з контрольними тваринами. Ефективність спостерігалася при 30 хв, досягала максимуму при 1 год і підтримувалася протягом 4 год після введення. Введення Сполуки №8 у дозуванні 240 мг/кг п/о привело до 66%-ого збільшення %MPE в порівнянні з контрольними тваринами. Ефективність спостерігалася при 30 хв, досягала максимуму при 2-4 год і підтримувалася протягом 24 год після введення (При введенні щурам носія ніякого ефекту не спостерігали).

Слід зазначити, що в даному іспиті як позитивний контроль використовували габапентин у дозуванні 480 мг/кг п/о. Ефект габапентину відповідав активності, визначеної для Сполуки №8 у дозуванні 240 мг/кг.

Таким чином, у даному іспиті Сполука №8 показала анальгетичну активність, зв'язану особливо з хронічним запальним і/або невропатичним болем.

Приклад 15-18

Модель (Чанга) невропатичного болю з лігуванням люмбально-спінального нерва 5 (L5)

Щуряча модель Чанга являє собою дослід, використовуваний при визначенні, чи можна застосовувати сполуку для зняття невропатичного болю (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994). У даному іспиті ушкодження сідничного нерва нетугою лігатурою хромованою кетгутною ниткою, тугою лігатурою спінального нерва L5 шовковою ниткою або частково тугою лігатурою шовковою ниткою викликає гіперчутливість до багатьох способів стимуляції (наприклад, до дотику, тиску, температури), яка триває протягом багатьох тижнів або місяців. Гіперчутливість, викликана зазначеними ушкодженнями, нагадує алодинію і гіперальгезію, яка спостерігається в клінічних станах невропатичного болю, викликаного механічним ушкодженням нервів, діабетом і хіміотерапією. Даний дослід прогнозує анальгетичний, протиаодійний і/або протигіперальгезивний ефект тестованих сполук.

Тестована сполука і контрольні сполуки були розчинені в прийнятному об'ємі 0,5%-го розчину ГПМЦ або 10%-го розчину солютолу в 0,5%-ом розчині гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). ГПМЦ служила носієм при одержанні розчинів габапентину, використовуваних як позитивний контроль. Були приготовлені розчини, що забезпечують кінцеву дозу в об'ємі 2,5 мл/кг або 5 мл/кг п/о для щурів. Самці щура лінії Спраг Доулі від Harlan Industries (Indianapolis, IN) вагою 150-250 грамів на момент операції, використовувалися в L₅ SNL дослідженнях.

Усі тварини мали тижневий період карантину/акліматизації, перед розміщенням у загальну кімнату. Щурів у SNL дослідженнях утримували і тестували в одній і тій же кімнаті. Тварин утримували в клітках-мікроізоляторах групами по чотири щури у клітці або по 5 мишей у клітці з підстилкою із серцевин кукурудзяних початків і вільним доступом до їжі і води. Навколишнє середовище витримувалось при постійній температурі 21°C, з 12-годинним циклом дня і ночі. Щури, що піддаються L₅ SNL операції, були розміщені в індивідуальні клітки з підстилкою альфа драй, і мали доступ до багатой їжі, харчовим гранулам і води без обмеження. Тварині дозволяли відновитись протягом чотирьох-шести тижнів після операції перед тестуванням і не тестували, коли минуло вісім тижнів після операції. Для L₅ SNL іспиту, тільки ті тварини, що відповідали на вплив менше 4 грам-сил, були включені в подальший дослід і аналіз, і випадково розподілені на дослідні групи у день дослідження. В усіх тестах, дослідник, що виконує аналіз поведінки, не був освідомлений про обробку, яку проводили у відношенні кожної окремої тварини.

Для L₅ SNL операції щурів анестезували і підтримували анестезію інгаляцією ізофлураном. Розріз шкіри на 2 см був зроблений трохи лівіше середньої лінії верхньої частини спинних долей L₄-S₂, з наступним відділенням параспинних м'язів від остистих відростків. Потім був ретельно вилучений поперечний відросток L₆, після чого був ідентифікований спинний нерв L₅. Потім лівий спинний нерв L₅ був туго лігований шовковими нитками 6-0,

мускул був зшитий вікрилом 4-0, а шкіра була закрита хірургічними скобами.

Дослідження поведінки було виконано на щурах L₅SNL між 3-6 тижнями після лігування. У день дослідження, слідує базовому значенню тестів фон Фрея з метою перевірки присутності механічної алодинії, щурам L₅SNL перорально вводили дозу носія, Сполуки №8 або габапентину (як позитивний контроль). Тактильну алодинію оцінювали кількісно при 30 хв, 1 год, 2 год, 4 год, 6 год, 8 год і/або 24 год після введення, реєструючи силу, за якої лапка, розташована на тому ж боці, що і лігатура нерва, відсмикувалась при прикладанні ряду каліброваних голок фон Фрея (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5 і 15,1 грам; Stoelting; Wood Dale, IL). Починаючи із середньої твердості (2,0 г), голки прикладали до середини підшови задньої лапки протягом приблизно 5 секунд. Різка відсмикування лапки вело до додання наступного більш легкого стимулу, а слабка відповідь відсмикування приводила до додання наступного більш сильного стимулу з метою визначення порогу чутливості. У цілому після визначення першого порогу було отримано чотири відповіді. Значення 50%-их порогів відсмикування були інтерпольовані методом Діксона (як описано в Meert TF and Vermeirsch, NA, Pharmacol. Biochem. Behav.; 2005, 80(2), pp309-326), а коли пороги відповіді піднімалися або опускалися відповідно вище або нижче діапазону виявлення, приписувалися відповідні значення 15,0 або 0,25 г.

Граничні дані тестів з голками фон Фрея виражали як поріг відсмикування в грамах або перетворювали у відсотки максимального можливого ефекту (%MPE) відповідно до формули: $\%MPE = [(\text{поріг після введення препарату}) - (\text{базовий поріг})] / [(15 \text{ г відкидне значення}) - (\text{базовий поріг})] \times 100$. Ефективна кількість, що викликає 50%-ий ефект (ED₅₀), і відповідна статистика були отримані з використанням програми PharmTools Plus (The McCary Group). Статистичні дані (двофакторний дисперсійний аналіз) для тесту з оцтовою кислотою були отримані з використанням Graph Pad Prism v4.0. Дані досліджень в залежності від часу в SNL моделі невропатичного болю були проаналізовані аналізом дисперсії усередині вибірки, повторними вимірами, однофакторним дисперсійним аналізом. Істотні основні ефекти ($p < 0,05$) були додатково проаналізовані з використанням критерію множинного порівняння Даннетта. Дані представлені нижче як середнє значення \pm Сер. відхил. Був проведений ряд досліджень, відповідні результати докладно описані нижче.

Приклад 15 / Дослідження А:

У першому дослідженні Сполуку №8 оцінювали при дозуванні 120 мг/кг і 240 мг/кг і порівнювали з габапентином при дозуванні 480 мг/кг і носієм.

У щурів, яких не оперували, середні пороги відсмикування були більше 13 г. Через шість тижнів після операції, пороги відсмикування складали від 1,0 до 1,6 г. Носій не змінював пороги відсмикування за чотиригодинний період дослідження.

Дозування габапентину 480 мг/кг значно підвищує пороги при 1 год, 2 год і 4 год після введення ($73,2 \pm 14,7$ і $73,7 \pm 16,6\%$ зміни при 2 год і 4 год відповідно). Ефект від введення дози Сполуки №8

при дозуванні 120 мг/кг був трохи нижчий, ніж ефект, який спостерігався з габапентином, але значно відрізнявся від базового (час '0') при 1 год ($42,2 \pm 13,8\%$ зміни) і 4 години ($45,4 \pm 12,2\%$ зміни) після перорального введення. Введення Сполуки №8 при дозуванні 240 мг/кг викликало ефект ($65,6 \pm 21,1\%$ зміни при 4 год), подібний до ефекту, який спостерігався з габапентином ($73,4 \pm 15,2$ при 4 год). Таким чином, і габапентин і Сполука №8 значно підвищували пороги відсмикування при 2 год, 4 год і 6 год після перорального введення. Ефекти знижувалися при 8 год і були подібні значенням, отриманим через 24 год після введення носія.

Приклад 16 / Дослідження В:

В іншому дослідженні, щоденна доза Сполуки №8 протягом 7 днів була оцінена з метою визначення, чи змінить субхронічне дозування пороги відсмикування. Через три тижні після операції була оцінена базова тактильна гіперчутливість. Щури були випадково розподілені на 5 груп і отримували носій (ГПМЦ) і 60 мг/кг, 120 мг/кг, 240 мг/кг або 480 мг/кг Сполуки №8. Пороги відсмикування були оцінені при 1 год, 2 год, 4 год, 8 год і 24 годинах після введення у День 1 (вихідна доза), День 3 (третя доза) і День 7 (сьома доза).

Після першого введення Сполуки №8 у дозуванні 480 мг/кг була викликана істотна зміна тактильної гіперчутливості, з піковим ефектом, який спостерігався через 4 години після введення ($64,3 \pm 9,9\%$ зміни). В інших дослідних групах при зазначеному значенні часу не спостерігали будь-яких істотних розходжень, хоча були статистично несуттєві тенденції для більш низьких доз Сполуки №8 для зміни тактильної гіперчутливості. У третій і сьомий день введення жодна з дослідних груп не показала істотної зміни тактильної гіперчутливості.

Приклад 17 / Дослідження С:

У третьому дослідженні Сполуку №8 вводили в дозуванні 100 мг/кг, 300 мг/кг і 560 мг/кг, п/о, габапентин вводили як позитивний контроль у дозуванні 560 мг/кг, після чого механічна алодинія оцінювалась при 2 год, 4 год і 6 год після введення, протягом 4 тижнів після операції.

У даному дослідженні п/о введення Сполуки №8 у дозуванні 100 мг/кг, 300 мг/кг або 560 мг/кг не викликало статистично істотного ефекту до 6 год. Введення габапентину в дозуванні 560 мг/кг (позитивний контроль) привело до зменшення, за яким спостерігали, механічної алодинії через 2 год і 4 год після введення ($58,7$ і $86,4\%$ зміни, відповідно) щодо базового рівня, але не через 6 год після введення (Слід зазначити, що зазначена поведінка габапентину, як видно, не сумісна з очікуваною поведінкою габапентину в моделі Чанга).

Приклад 18 / Дослідження D:

У четвертому дослідженні оцінювали ефект Сполуки №8 у дозуванні 560 мг/кг із застосуванням 10% солютолу в розчині ГПМЦ. Як позитивний контроль вводили габапентин у дозуванні 560 мг/кг, після чого оцінювали механічну алодинію в вибраних значеннях часу аж до 6 год після введення.

Через чотири тижні після операції носій (10%-ий солютол у ГПМЦ), Сполуку №8 у дозуванні 560

мг/кг або габапентин у дозуванні 560 мг/кг перорально вводили щурам. У даному дослідженні носій викликав статистично істотне підвищення тактильної гіперчутливості в порівнянні з базовим рівнем протягом дослідження, тоді як габапентин викликав статистично істотне зниження (55%-а зміна) тактильної гіперчутливості в інтервалі між 2 і 6 год після введення. Для щурів, яким вводили дозу Сполуки №8, спостерігалася статистично несуттєва тенденція до зменшення гіперчутливості в інтервалі між 4 і 6 год після введення. Більш конкретно, п/о введення Сполуки №8 у дозуванні 560 мг/кг викликало зниження механічної алодинії через 4 год і 6 год після введення, але при $pH = 0,054$.

Слід зазначити, що ефект позитивного контролю був перемінним у кожному з вищеописаних досліджень у моделі Чанга. Тому ефект Сполуки №8 варто інтерпретувати з урахуванням відповіді позитивного контролю кожного приведенного дослідження.

Приклад 19

Модель Таксол®-індукованої периферичної невропатії

Периферичні невропатії являють собою хронічні захворювання, що виникають, коли нерви ушкоджені в результаті травми, хвороби, порушення метаболізму або деякими лікарськими засобами і токсинами. Сенсорні порушення, пов'язані з хіміотерапевтичними агентами, такими як паклітаксел (Таксол®), варіюють від помірного поколювання до спонтанного печіння, звичайно в руках і ногах. У процесі терапії симптоми стають більш інтенсивними і можуть привести до слабості, атаксії, онімінню і болю, що можуть тривати тижні або місяці.

У попередньому дослідженні Сполуку №8 оцінювали на її здатність до зниження Таксол®-індукованої механічної алодинії і нейродегенерації сідничного нерва (Polomano, RC, Mannes, AJ, Clark, US, Bennett, GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*, 94: 293-304, 2001; Flatters, S.J.L., Xiao, W-H, Bennett, G.J. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 397:219-223, 2006). Крім того, були оцінені ефекти сполуки на спонтанну рухову активність.

Методика:

Самці щура лінії Спраг-Дуулі (отримані від Harlan Sprague Dawley, Inc, віком 7 тижнів) були поділені на дві дослідні групи ($n = 10$ /групу): першій групі вводили Таксол® у дозуванні 2 мг/кг, в/ч+носій 0,5% ГПМЦ (гідроксипропілметилцелюлозу), п/о; другій групі вводили Таксол® у дозуванні 2 мг/кг, в/ч+Сполуку №8 у дозуванні 100 мг/кг (у носії ГПМЦ), п/о. Тварини утримувались у клітках з полікарбонату, по 2 тварини у клітці, при температурі 18-26°C, вологості 30-70%, 12-годинному циклі дня і ночі, з їжею і водою, доступними без обмеження.

У дні 1, 3, 5 і 7, щури одержали в/ч (внутрішньочеревинну) ін'єкцію Таксолу® (2 мг/кг). Крім того, тварини щодня отримували п/о (перорально) дози Сполуки №8 або носія протягом 12 днів, починаючи з першого дня ін'єкцій Таксолу®.

Були виконані два поведінкових тести: вимір тактильної чутливості і спонтанної рухової активності. Перед ін'єкцією і у Дні 5 і 12 після ін'єкції Таксолу® тварини піддалися тесту фон Фрея на механічну алодинію (відповідно до процедури, описаної в Chaplan, SR, Bach, FW₁, Pogrel, JW, Chung, JM, Yaksh, TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth*, 53:55-63, 1994). Тактильна чутливість (тобто механічна алодинія) була виміряна з використанням каліброваних голок, які прикладаються до поверхні підшви зачіпленої кінцівки з метою визначення порогу відсмикування лапки. Схематично, щурів помістили в клітку з плексигласу з дном із дротяної сітки і дозволили акліматизуватися протягом 10 хвилин. Як тільки тварини заспокоїлися, до підшовної поверхні правої задньої лапки доторкнулися 2,0 г голкою фон Фрея. У відсутності відсмикування лапки при використанні спочатку вибраної голки був підібраний більш сильний стимул; у випадку відсмикування лапи, був вибраний наступний більш слабкий стимул. Таким способом, отримана вибірка позитивних і негативних відповідей використовувалася для визначення порогу відсмикування лапки. Дані були проаналізовані з використанням двофакторного дисперсійного аналізу, однофакторного дисперсійного аналізу і тесту Даннетта, зі статистичною значимістю при $p < 0,05$.

У День 11 після початку ін'єкції Таксолу® тварини піддалися іспиту у «Відкритому полі» з метою виміру рівнів моторної активності. Попередні дослідження показали, що введення Таксолу® може привести до зниження спонтанної рухової активності (оцінюваної, наприклад, за кількістю перетинань променя) (Pascual, D, Goicoechea, C, Suardiaz, M, Martin, M1. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain* 118: 23-34, 2005). Тест у «Відкритому полі» був виконаний шляхом розміщення тварини у відкритій камері 17"×17" (43,2×43,2 см), які включали смуги інфрачервоного світла, розміщені по стінках камери. Світлові смуги пропускають пучки інфрачервоного світла таким чином, щоб горизонтальні (рухові) і вертикальні (підйом на задні лапки) рухи тварини автоматично реєструвалися кожні 100 мс у результаті переривання променя. У даному дослідженні рівні рухової активності тварини реєструвалися кожні 20 хв із метою оцінки спонтанної активності в новому навіколишньому середовищі. Дані були проаналізовані з використанням однофакторного дисперсійного аналізу і тесту Даннетта, зі статистичною значимістю при $p < 0,05$.

У День 13 тварин умертвили асфіксією у вуглекислому газі. Сідничний нерв і праву задню лапку видалили і помістили в 10%-ий нейтральний буферний формалін. Узяті тканини зафіксували, помістили в парафін, зробили зріз і пофарбували гематоксиліном і еозином. Тканину досліджували з використанням оптичної мікроскопії, причому оцінку робив фахівець, необізнаний про режим обробки. Тканину оцінювали по шкалі від 0 до 3 на підставі ступені і кількості аксональних розривів, які спостерігаються на зрізі, де 0 відповідав нормальним аксонам, 1-2 відповідали помітному руйну-

ванню аксонів і 3 відповідав повному руйнуванню й улеровської дегенерації аксонів (Cavaletti, G, Tredeci, G, Braga, M, Tazzari, S. *Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of Taxol®*. *Exper Neural* 133:64-72, 1995). Дані були проаналізовані з використанням однофакторного дисперсійного аналізу і тесту Даннетта, зі статистичною значимістю при $p < 0,05$.

Результати:

Механічна алодинія була оцінена перед введенням (базовий рівень) і у День 5 і День 12 після введення Таксолу®. Будь-якого істотного розходження між групами при базовому рівні або у День 5 не спостерігали; однак, у День 12 і група, якій вводили один Таксол® ($p < 0,05$) і група, якій вводили Таксол®+Сполуку №8 у дозуванні 100 мг/кг ($p < 0,001$), були більш чутливими до болю в порівнянні з їх відповідями на базовому рівні. Сполука №8, очевидно, потенціювала болючу відповідь в порівнянні з одним Таксолом®, однак, зазначене розходження не було статистично значиме.

Спонтанна рухова активність була протестована у День 11 після початку введення Таксолу®. Будь-якого істотного розходження між дослідними групами в горизонтальному русі не спостерігали; однак, група, якій вводили Таксол®+Сполуку №8 ($p < 0,05$), показувала зниження підйому тварин на задні лапки в порівнянні з одним Таксолом®.

Була виконана оцінка гістопатологічних зрізів правої задньої лапки і сідничного нерва. Сполука №8 не робила будь-якого ефекту на вагу Таксол®-індукованої дегенерації в правій задній лапці, однак спостерігалася позитивна тенденція до зменшення дегенерації сідничного нерва, хоча розходження не були статистично значимими.

Обговорення:

З метою оцінки ефективності впливу Сполуки №8 на біль, зміни руху й ушкодження нервів, які можуть відбуватися в результаті Таксол®-індукованої периферичної невропатії, було виконано попереднє дослідження. Як правило, щурів, яким вводили Таксол®, оцінювали через кілька тижнів після ін'єкції, тому що в результаті механічна алодинія розвивається приблизно між 12-21 днем після введення Таксолу®. У даному дослідженні ефективність сполуки була оцінена в Дні 5 і 12 після введення Таксолу®, тобто тривалість дослідження була менша, ніж у раніше описаних досліджень; однак відзначено, що істотна алодинія могла розвиватися в межах зазначеного періоду.

Результати припускають, що у День 12 механічна алодинія розвилася в результаті введення Таксолу®, хоча величина ефекту не була статистично надійною (базовий рівень: $16,42 \pm 2,14$ г, день 12: $12,11 \pm 4,92$ г). Проте, Сполука №8 була неефективна в запобіганні алодинії на той же момент часу. Приведений результат розглядається як неостаточний. Збільшення тривалості дослідження, можливо, показало б більш явний ефект Таксолу® і захисний ефект Сполуки №8. Крім того, відзначено, що позитивний контроль не був включений у дослідження.

Оцінка поведінки у «відкритому полі» показала, що щури, яким ввели Сполуку №8, показали

зменшення підйому на задні лапки в порівнянні з одним Таксолом®, показуючи більш низький рівень спонтанного вертикального дослідження. Однак, тому що рівні горизонтальної активності не відрізнялися при введенні Сполуки №8 від рівнів горизонтальної активності в групі, якій вводили один Таксол®, то біль або седативний ефект є малоімовірними причинами для зменшення підйому на задні лапки. Гістопатологічний аналіз показав тенденцію до зниження ушкодження сідничного нерва при введенні Сполуки №8, однак, зазначене зниження не було статистично значиме.

У своїй сукупності приведені попередні дослідження припускає, що Сполука №8 може робити сприятливі впливи на Таксол®-індуковану периферичну невропатію у щурів. Запропоновані наступні дослідження могли б включати більш тривалий період іспиту після введення Таксолу® (наприклад, ~ зі шеститижневою тривалістю), а також серії рівнів дозування (наприклад, крива залежності ефекту від дози) для Сполуки №8.

Приклад 20

Модель Таксол®-індукованої периферичної невропатії

Периферичні невропатії являють собою хронічні захворювання, які виникають, коли нерви ушкоджені в результаті травми, хвороби, порушення метаболізму або деякими лікарськими засобами і токсинами. Сенсорні порушення, пов'язані з хіміотерапевтичними агентами, такими як паклітаксел (Таксол®), варіюють від помірного поколювання до спонтанного печіння, звичайно в руках і ногах. У процесі терапії симптоми стають більш інтенсивними і можуть привести до слабкості, атаксії, онімінню і болю, що можуть тривати тижні або місяці.

Дане друге, більш тривале дослідження, з використанням моделі Таксол®-індукованої периферичної невропатії було виконано як продовження попереднього дослідження, описаного в Прикладі 19 вище.

Методика:

Паклітаксел (Таксол®, Bristol-Myers-Squibb; 6 мг/мл у суміші 50:50 Кремофору і етанолу) був розведений безпосередньо перед застосуванням фізіологічним розчином до концентрації 2 мг/мл і введений в/ч в об'ємі 1 мл/кг у чотири послідовних дні (D0, D2, D4 і D6). Сполуку №8 було суспендовано в розчині 0,1N HCl:0,5% метилцелюлози (1:9) безпосередньо перед кожною ін'єкцією в концентраціях 60 мг/мл і 120 мг/мл.

Дорослих самців щура лінії Спраг-Дуулі (Harlan, Indianapolis, IN; Frederick, розплідник по розведенню лабораторних тварин медичного департаменту) утримували в клітці на підстилці з тирси у групах по 3-4, з їжею і водою без обмеження і 12:12-годинним циклом дня і ночі.

Було сформовано три групи тварин, яким вводили паклітаксел, у кожній групі $n=12$: Групі 1 вводили Сполуку №8 у дозуванні 60 мг/кг, п/о (перорально через зонд), щодня протягом 20 днів, починаючи в D0 (у той же день, у який почали вводити паклітаксел). У ті дні, коли було потрібно вводити і Сполуку №8, і паклітаксел, Сполуку №8 давали о 9⁰⁰, а паклітаксел о 13⁰⁰. Групі 2 вводили

Сполуку №8 у дозуванні 120 мг/кг, п/о (перорально через зонд), щодня, починаючи в D0 (у той же день, у який почали вводити паклітаксел). У ті дні, коли було потрібно вводити і Сполуку №8, і паклітаксел, Сполуку №8 давали о 9⁰⁰, а паклітаксел о 13⁰⁰. Групі 3 вводили еквівалентний об'єм носія, щодня, починаючи в D0 (у той же день, у який почали вводити паклітаксел).

Тварини були привчені до середовища проведення іспитів протягом трьох окремих днів, а потім провели три щоденних базових сесії для виміру рівня нормальної відповіді на вплив голками фон Фрея, які роблять тиск 4 г або 15 г (4gVFH і 15gVFH). Нормальні щури рідко, якщо взагалі будь-коли, відсмикують лапку при впливі 4gVFH, таким чином, підвищення відповіді на даний стимул після введення паклітакселу вказує на розвиток механічної алодинії. Нормальні щури відсмикують лапку при впливі 15gVFH у 10-20% випадків; таким чином, підвищення частоти відповідей на даний стимул вказує на розвиток механічної гіперальгезії.

Тварини були поміщені під перевернені пластмасові клітки для мишей, розташовані нагорі піднятої платформи з настилом із дрітної сітки. Кожна VFH була прикладена до гладкої шкіри середини підшви лапки, при цьому реєстрували наявність або відсутність відсмикування. Дану процедуру повторили 5 разів на кожній задній лапці, при цьому відповіді тварини були підсумовані і виражені у відсотках (наприклад, 5 позитивних відповідей з відсмикуванням на вплив 15gVFH приводили б до оцінки 50%). Поведінка оцінювалася спостерігачем, який не був обізнаний щодо номера групи.

Поведінкові тести ефектів паклітакселу почали у День 13 (D 13) і повторили в D15, D17, D21, D24, D28, D31, D35 і D38. Тести в дні 13-17 проводилися протягом 20-денного періоду введення Сполуки №8. Протягом зазначеного періоду препарат давали о 9⁰⁰, а поведінкові тести почали о 13⁰⁰. Як очікували, істотна паклітаксел-індукована механічна алодинія і механічна гіперальгезія розвиваються через 10-14 днів після останньої ін'єкції паклітакселу.

Результати:

Як очікувалося, у щурів, що одержували ін'єкції носія, яким вводили паклітаксел, розвивалася механічна алодинія (тест із 4gVFH) і механічна гіперальгезія (тест із 15gVFH).

І дози 120 мг/кг і 60 мг/кг Сполуки №8 придушували розвиток механічної алодинії і механічної гіперальгезії. Ефект придушення був очевидний на початку болючого синдрому і продовжувався протягом приблизно 11 днів після останньої ін'єкції Сполуки №8, після чого алодинія і гіперальгезія повернулися. Між двома дослідними групами не було ніяких істотних розходжень. Введення Сполуки №8 не викликало ніяких явних побічних ефектів. Блокада механічної алодинії, очевидно, перевершувала блокаду механічної гіперальгезії.

Приклад 21

Модель вісцерального болю на основі абдомінального спазму, індукованого оцтовою кислотою

Ціль даного іспиту полягала в тому, щоб визначити, чи змінює Сполука №8 гіперчутливість у

моделях вісцерального, запального і невротичного болю.

Тестована сполука і контрольні сполуки розчиняли в прийнятному об'ємі 0,5%-го розчину ГПМЦ або 10%-го солютолу в 0,5%-ому розчині гідрокси-пропілметилцелюлози (ГПМЦ). ГПМЦ служила носієм для готування розчинів габапентину, використовуваних як позитивний контроль. Розчини були приготовлені таким чином, щоб забезпечувати кінцеву дозу в об'ємі 10 мл/кг при пероральному введенні (п/о) мишам. Для досліджень викликаних оцтовою кислотою абдомінальних спазмів використовували самці миші лінії CD-1 від Charles Rivers Laboratories (Portage, ME), вагою від 25 до 30 грамів при дослідженні.

Усіх тварин піддали тижневому періоду карантину/акліматизації перед перенесенням у загальну кімнату. Мишам у дослідженні абдомінальних спазмів, викликаних оцтовою кислотою, перед початком дослідження дозволили звикнути до кімнати для іспитів протягом 1 год. Тварини утримувалися в клітках-мікроізоляторах у групах по чотири щури у клітці або по 5 мишей у клітці, з підстилкою із серцевин кукурудзяних початків і доступом до їжі і води без обмеження. Навколишнє середовище підтримували при постійній температурі 21°C, з 12-годинним циклом дня і ночі.

Тварини, використовувані в тесті абдомінальних спазмів, викликаних оцтовою кислотою, протягом періоду дослідження утримувалися з постійними партнерами по клітці (чотири щури у клітці, 5 мишей у клітці; використовувалися клітки Nalgene® з підстилкою із серцевин кукурудзяних початків). Тварини з декількох кліток були випадковим чином розподілені в дослідні групи; тобто, миші в даній клітці були псевдовипадково розподілені в різні дослідні групи. В усіх тестах дослідник, що виконує поведінковий аналіз, не був обізнаний про обробку, що проводили у відношенні кожної конкретної тварини.

У день дослідження мишам перорально ввели або носій (Метоцел або 10%-ний Солютол:Метоцел), або 560 мг/кг Сполуки №8 або 560 мг/кг габапентину як позитивний контроль. Потім мишам в/ч ввели ін'єкцію 0,5 мл (2×0,25 мл на абдомінальний квадрат) 0,6%-ої оцтової кислоти, з наступним введенням через 1 год, 2 год, 3 год або 4 год носія, або сполуки позитивного контролю. Через п'ять хвилин після в/ч ін'єкції оцтової кислоти 5 тварин помістили під окремі скляні ковпаки, що містять як підстилку невелику кількість стружок, після чого протягом 5 хвилин реєстрували кількість абдомінальних спазмів у кожній тварини. Описану процедуру повторили для кожної групи (N = 10 мишам на групу).

Ефективну дозу, що викликає 50%-ий ефект (ED₅₀), і відповідну статистику обчислили з використанням програми PharmTools Plus (The McCarty Group). Статистичні дані (двофакторний дисперсійний аналіз) для іспиту оцтовою кислотою були отримані з використанням Graph Pad Prism v4.0. Дані від моделі вісцерального болю, викликаного оцтовою кислотою, були проаналізовані двофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Істотні основні ефекти (p<0,05) були додатково проаналі-

зовані з використанням критерію множинного порівняння Даннетта. Дані представлені нижче як середнє значення \pm стандартне середньоквадратичне відхилення (Сер. відхил.).

Сполука №8 була оцінена в моделі вісцерально-хімічного болю, індукованого оцтовою кислотою. У мишей, яким вводили носій, середня кількість абдомінальних спазмів складала від 13 до 16,2, серед 4-х узятих груп. Хоча габапентин викликав тенденцію до зниження кількості спазмів у 2 год ($11,00 \pm 1,5$ спазми) і 3 год ($10,0 \pm 1,6$ спазми) після перорального введення, зазначений ефект не був статистично значимим. В порівнянні з мишами, яким ввели носій або габапентин, введення Сполуки №8 у дозуванні 560 мг/кг істотно не впливало на картину спазмів, викликаних оцтовою кислотою.

Сполука №8 не впливала на картину абдомінальних спазмів, викликаних в/ч ін'єкцією оцтової кислоти. Точно так само габапентин істотно не зменшував спазми, викликані оцтовою кислотою. Приведені результати дозволяють припустити, що даний дослід може бути нечутливим до анальгезуючих ефектів зазначених протисудорожних засобів.

Приклад 22

Модель запального болю, індукованої повним адьювантом Фрейнда (CFA)

Внутрішньопідшовна ін'єкція CFA приводить у щурів до тривалої запальної реакції, що характеризується набряком і явною гіперчутливістю до теплових і механічних впливів. Гіперчутливість досягає максимуму між 24-72 годинами після ін'єкції і може тривати протягом декількох тижнів. Даний дослід дозволяє прогнозувати анальгезуючий, протиаодійний і/або протигіперальгезивний ефект тестованих сполук.

Тестовану сполуку і контрольні сполуки розчиняли в прийнятному об'ємі 0,5%-го розчину ГПМЦ або 10% солютолу в 0,5%-ом розчині гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). Розчини були приготовлені таким чином, щоб забезпечувати кінцеву дозу в об'ємі 2,5 мл/кг або 5 мл/кг при п/о введенні щурам. Для досліджень температури лапки після введення CFA за допомогою реєстрації теплового випромінювання використовувалися самці щура лінії Sprag-Дуолі від Charles Rivers Laboratories (Portage, ME), вагою від 250 до 350 грамів при дослідженні.

Усіх тварин піддали тижневому періоду карантину/акліматизації перед перенесенням у загальну кімнату. Щури в CFA-дослідженні були переміщені в кімнату для іспиту у день ін'єкції CFA, де вони залишалися на час дослідження. Тварини утримувалися в клітках-мікроізоляторах групами по чотири щури у клітці або по 5 мишей у клітці, з підстилкою із серцевин кукурудзяних початків і доступом до їжі і води без обмеження. Навколишнє середовище підтримували при постійній температурі 21°C, з 12-годинним циклом дня і ночі.

Тварин, використовуваних у тестах CFA-RH (щури), протягом періоду дослідження утримували з постійними партнерами по клітці (чотири щури у клітці, 5 мишей у клітці; використовувалися клітки Nalgene® з підстилкою із серцевин кукурудзяних

початків). Тварини з декількох кліток були випадковим чином розподілені в дослідні групи; тобто, гризуни в даній клітці були псевдовипадково розподілені в різні дослідні групи. Для CFA-іспиту, тільки ті щури, що показали щонайменше 25%-е зниження часу відповіді в порівнянні з базовим рівнем (тобто, гіперальгезії), були включені в подальший дослід і аналіз. В усіх тестах дослідник, що виконує поведінковий аналіз, не був обізнаний про обробку, що проводили у відношенні кожної конкретної тварини.

У день дослідження щурам ввели внутрішньопідшовну ін'єкцію 100 мкл (1 мкг/мкл) CFA (1:1 CFA:фізрозчин) у ліву задню лапку. Після інкубаційного періоду тривалістю 24 год був отриманий час відповіді на стимулятор теплового випромінювання лапки (RH), яке порівняли з базовим рівнем часу (до введення CFA). Відповідь автоматично реєстрували за допомогою RH-датчика, коли щур відривав свою лапку від поверхні скла. Після оцінки часу відповіді після введення CFA щурам перорально вводили Сполуку №8 (2,5 мл/кг) або носій (ГПМЦ). Відсоток зниження гіперальгезії був обчислений для кожної тварини як $[(\text{відповідь на обробку}) - (\text{відповідь після введення CFA})] / [(\text{відповідь до введення CFA}) - (\text{відповідь після введення CFA})] \times 100$. Потім для кожної дослідної групи був обчислений середній % зниження гіперальгезії ($n = 5-6$ щурів на групу).

Ефективну дозу, що викликає 50%-ий ефект (ED_{50}), і відповідну статистику обчислили з використанням програми PharmTools Plus (The McCary Group). Статистичні дані (двофакторний дисперсійний аналіз) для іспиту оцтовою кислотою були отримані з використанням Graph Pad Prism v4.0. Дані досліджень залежності часу в моделі запального CFA-індукованого болю були проаналізовані аналізом дисперсії всередині вибірки, повторними вимірами, однофакторним дисперсійним аналізом. Істотні основні ефекти ($p < 0,05$) були додатково проаналізовані з використанням критерію множинного порівняння Даннетта. Дані представлені нижче як середнє значення \pm Сер. відхил.

Сполука №8 була оцінена в CFA-моделі запального болю. У нормальних щурів середній час відриву лапки складав 14,6-15,6 сек. Через двадцять чотири години після введення CFA середній час відриву лапки збільшився від 6,0 до 6,8 сек, що вказує на розвиток теплової гіперчутливості. Пероральне введення носія істотно не змінювало час відриву лапки. Для порівняння, перорально введена доза габапентину (560 мг/кг) знижувала теплову гіперчутливість з максимальним значенням 68,6% (в порівнянні з базовим рівнем через 24 год після введення CFA), який спостерігався через 4 год після перорального введення. Пероральне введення дози Сполуки №8 (560 мг/кг) також знижувало теплову гіперчутливість з максимальним значенням 86,0% (в порівнянні з базовим рівнем через 24 год після введення CFA), який спостерігався через 4 год після перорального введення.

Сполука №8 знижувала CFA-індуковану теплову гіперчутливість в залежності від часу, що дозволяє розраховувати, що Сполука №8 могла б застосовуватися для зняття запального болю.

Приклад 23

Модель формалін-індукованої гіперальгезії

Дорослі самці миші лінії CD-1 вагою 2-0 г були отримані від Charles River (Wilmington, MA). Усі тварини утримувалися з 12:12 циклом дня і ночі і мали доступ до їжі і води без обмеження, за винятком тих випадків, коли їх видаляли з клітки, в якій вони утримувалися, з метою проведення експериментальних процедур.

Сполуку №8 змішували з невеликим об'ємом 0,5%-го розчину метилцелюлози, обробили ультразвуком протягом 10 хвилин і довели до кінцевого об'єму 0,5%-им розчином метилцелюлози. Сполуку №8 вводили в/ч в об'ємі 0,01 мл/10 г маси тіла підданих іспиту мишам. Через дві години після в/ч введення Сполуки №8 або носія в підшовну область правої задньої лапки, була зроблена ін'єкція 0,5%-го формаліну.

У даній моделі, ін'єкція формаліну виявляє чіткий двофазовий поведінковий профіль, що характеризується тим, що миша вилизує зачеплену лапку. Відразу після ін'єкції миша вилизує лапку протягом приблизно 10 хвилин. Це відповідає фазі 1 (гостра відповідь) і супроводжується коротким періодом часу чекання, протягом якого присутня невелика поведінкова активність. Потім слідує більш тривалий період вилизування лапки, який триває приблизно 20-30 хвилин, що складає фазу 2 (запальну).

Перед введенням Сполуки №8 у дозуванні 15 мг/кг (n = 8), 30 мг/кг (n = 8), 200 мг/кг (n = 8), 300 мг/кг (n = 4) або носія (n = 8), кожна миша піддавалася 15-хвилинному періоду звикання до умов в одній з декількох труб із плексигласу висотою 6" (≈15,2 см) (діаметром 4" (≈10,2 см)), які були розміщені перед дзеркалом. Після періоду звикання до умов в/ч вводили Сполуку №8 або носій, після чого мишу повертали назад у трубу. Через дві години після введення в підшовну поверхню правої задньої лапки п/ш ввели формалін (20 мкл, голка 27 номеру). Голку приклали скосом до поверхні шкіри. Після ін'єкції формаліну за кожною твариною спостерігали протягом перших 2 хвилин кожного 5-хвилинного періоду, у цілому 45 хвилин. Реєструвалася сукупна тривалість вилизування протягом кожного 2-хвилинного періоду. Тварину,

що отримує необхідний об'єм носія, чергували з кожною мишею, який вводили Сполуку №8. Після завершення експерименту тварин умертвили.

Значення площі під кривою (AUC) були отримані за допомогою GraphPad Prism Version 3.03. Загальна AUC була обчислена і для дослідної групи, і для контрольної групи, як при гострій, так і при запальній фазі. AUC окремих тварин у кожній фазі також була обчислена і перетворена у відсотки від загальної контрольної AUC. Були обчислені і перевірені на статистичну значимість середні процентні значення і Сер. відхил. як при введенні Сполуки №8, так і при введенні носія.

Сполука №8 була ефективною проти гострої фази 1 болю, пов'язаної з ін'єкцією формаліну. Для цього середня ефективна кількість (ED₅₀) у 95%-ому довірчому інтервалі (CI), що викликає 50%-е або більше зниження AUC, згідно з розрахунковими даними повинна складати 111 мг/кг (з діапазоном 62,0-245 мг/кг) після в/ч введення.

Сполука №8 зменшувала вторинну фазу формалін-індукованої гіперальгезії в дозо-залежному режимі. Середня ефективна кількість (ED₅₀) у 95%-ому довірчому інтервалі (CI), що викликає 50%-е або більше зниження AUC, згідно з розрахунковими даними повинна складати 101 мг/кг (з діапазоном 53,6-225 мг/кг) після в/ч введення.

Результати даного дослідження показують, що Сполука №8 має здатність знижувати формалін-індуковану гіперальгезію, і вказує, що дозволяє розраховувати, що Сполука №8 могла б застосовуватися для зняття гострого і хронічного запального болю.

Приклад 24

Сполука №8, отримана відповідно до Прикладу 7, змішується з досить тонкоподрібненою лактозою із забезпеченням кінцевої дози 580-590 мг і вводиться у тверді желатинові капсули розміру 0.

Незважаючи на те, що попередній опис описує принципи даного винаходу, у відношенні прикладів, приведених з метою пояснення, варто розуміти, що практичне здійснення винаходу охоплює всі звичайні варіанти, зміни і/або модифікації, які знаходяться в об'ємі наступної формули і її еквівалентів.