



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96590 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

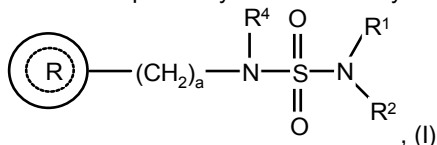
A61P 25/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ БЕНЗОКОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФАМІДНИХ ПОХІДНИХ ДЛЯ МОДИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ/ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ

1

(21) а200809400
(22) 19.12.2006
(24) 25.11.2011
(86) PCT/US2006/048682, 19.12.2006
(31) 60/751,496
(32) 19.12.2005
(33) US
(31) 11/612,174
(32) 18.12.2006
(33) US
(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.
(72) СМІТ-СВІНТОСКІ ВІРДЖІНІЯ Л., US
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE
(56) WO 2006/007436 A, 19.01.2006
WO 2006/007435 A, 19.01.2006
WAUGH J ET AL: "Topiramate: As Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy" CNS DRUGS 2003 NEW ZEALAND, vol. 17, no. 13, 2003, pages 985-992, XP009083685 ISSN: 1172-7047
GUILLAUME D ET AL: "Glial contribution to seizure: Carbonic anhydrase activity in epileptic mammalian brain" EPILEPSIA 1991 UNITED STATES, vol. 32, no. 1, 1991, pages 10-15, XP009083684 ISSN: 0013-9580
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 24 MAR 2005 UNITED STATES, vol. 48, no. 6, 24 March 2005 (2005-03-24), pages 1941-1947, XP002431411 ISSN: 0022-2623
(57) 1. Спосіб лікування епілептогенезу, при якому вводять пацієнту, який потребує лікування з використанням антиепілептогенних ліків (AEGD), терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I)



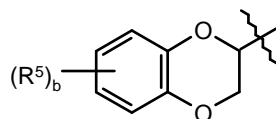
де
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибрані з групи, що включає водень і нижчий алкіл;

2

R^4 вибраний з групи, що включає водень і нижчий алкіл;
а означає ціле число від 1 до 2;



являє собою групу

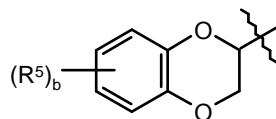


де b означає ціле число від 0 до 4;
кожний R^5 незалежно вибирають з групи, що включає галоген і нижчий алкіл;
або її фармацевтично прийнятної солі.

2. Спосіб за п. 1, де у сполуці формули I R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибирають з групи, що включає водень і нижчий алкіл;
 R^4 вибирають з групи, що включає водень і нижчий алкіл;
а означає ціле число від 1 до 2;



представляє групу



де b означає ціле число від 0 до 2;
кожний R^5 незалежно вибирають з групи, що включає галоген і нижчий алкіл;
або цю сполуку формули I вводять у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

3. Спосіб за п. 2, де в сполуці формули I R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибирають з групи, що включає водень і нижчий алкіл;
 R^4 вибирають з групи, що включає водень і метил;
а означає ціле число від 1 до 2;



вибирають з групи, що включає
2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),

(13) C2

(11) 96590

(19) UA

2-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(6-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(5-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(5-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл) і
2-(8-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл);
або цю сполуку формули I вводять у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

4. Спосіб за п. 3, де в сполучі формули I
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибирають з групи, що включає водень і метил;
 R^4 вибирають з групи, що включає водень і метил;
а означає ціле число від 1 до 2;



вибирають з групи, що включає

2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл),
2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл) і
2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл);
або цю сполуку формули I вводять у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

5. Спосіб за п. 1, де сполука формули (I) являє собою (2S)-(-)-N-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

6. Спосіб за п. 1, в якому сприяючий чинник(и), який ставить пацієнта в розряд потребуючих лікування з використанням антиепілептогенних ліків (AEGD), вибраний з групи, що включає пошкодження або травму ЦНС будь-якого типу; нейрохірургічні операції, активності з ризиком пошкодження ЦНС; травму спинного мозку, інфекції ЦНС; анексію; удар (CVA); історію хвороби перехідних ішемічних атак (TIA); стеноз сонної артерії; історію хвороби атеросклеротичного судинного захворювання; історію хвороби легеневої емболії; периферичне судинне захворювання; аутоімунні захворювання, що зачіпають ЦНС; родові травми; зупинку серцевої діяльності; терапевтичні або діагностичні судинні хірургічні операції; гіпотензію; пошкодження ЦНС від емболії, гіпер- або гіпоперфузію; гіпоксію; відому генетичну схильність до розладів, які, як відомо, реагують на AEGD; займаючи простір ураження ЦНС; пухлини головного мозку; кровотеча або крововилив в ЦНС або оточуючі тканини; набряк головного мозку; фебрильні судоми; гіпертермію; вплив токсичних або отруйних агентів; наркотичну інтоксикацію або відміну; сімейну історію хвороби нападного розладу або пов'язаного з епілепсією подібного до нападів неврологічного розладу, або пов'язаного з нападами розладу, історію хвороби епілептичного стану; поточне лікування ліками, які знижують поріг чутливості нападів; показання сурогатних маркерів або біомаркерів в тому, що пацієнт потребує лікування з використанням антиепілептогенного лікарського засобу.

7. Спосіб за п. 1, де сприяючий чинник(и), який ставить пацієнта в розряд потребуючих лікування

з використанням антиепілептогенного лікарського засобу (AEGD), вибраний з групи, що включає закриту або проникаючу травму голови; нейрохірургічні операції, стеноз сонної артерії, удар або інший церебрально-судинний випадок (CVA); епілептичний стан і займаюче простір ураження ЦНС.

8. Спосіб за п. 1, де вказаний сприяючий чинник(и) являє собою закриту травму голови або проникаючу травму голови, або нейрохірургічну операцію.

9. Спосіб за п. 1, де вказаний сприяючий чинник(и) являє собою удар, інший церебрально-судинний випадок (CVA), наявність стенозу сонної артерії або перехідної ішемічної атаки.

10. Спосіб за п. 1, де вказаний сприяючий чинник являє собою епілептичний стан.

11. Спосіб лікування епілептогенезу, що включає введення пацієнту, який потребує лікування з використанням антиепілептогенного лікарського засобу (AEGD), терапевтично ефективної кількості сполуки, вибраної з групи, що включає (2S)-(-)-N-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід і його фармацевтично прийнятні солі.

12. Спосіб за п. 11, де сприяючий чинник(и), який переводить пацієнта в розряд потребуючих лікування з використанням антиепілептогенного лікарського засобу (AEGD), вибраний з групи, що включає пошкодження або травму ЦНС будь-якого типу; нейрохірургічні операції, активність з ризиком пошкодження ЦНС; травму спинного мозку; інфекції ЦНС; анексію; удар (CVA); історію хвороби перехідних ішемічних атак (TIA); стеноз сонної артерії; історію хвороби атеросклеротичного судинного захворювання; історію хвороби легеневої емболії; периферичне судинне захворювання; аутоімунні захворювання, що зачіпають ЦНС; родові травми; зупинку серцевої діяльності; терапевтичні або діагностичні судинні хірургічні операції; гіпотензію; пошкодження ЦНС від емболії, гіпер- або гіпоперфузію; гіпоксію; відому генетичну схильність до розладів, які, як відомо, реагують на AEGD; займаючи простір ураження ЦНС; пухлини головного мозку; кровотечу або крововилив в ЦНС або оточуючі тканини; набряк головного мозку; фебрильні судоми; гіпертермію; вплив токсичних або отруйних агентів; наркотичну інтоксикацію або відміну; сімейну історію хвороби нападного розладу або пов'язаного з епілепсією подібного до нападів неврологічного розладу, або пов'язаного з нападами розладу, історію хвороби епілептичного стану; поточне лікування ліками, які знижують поріг чутливості нападів; показники сурогатних маркерів або біомаркерів в тому, що пацієнт потребує лікування з використанням антиепілептогенного лікарського засобу.

13. Спосіб за п. 11, де сприяючий чинник(и), що ставить пацієнта в розряд потребуючих лікування з використанням антиепілептогенного лікарського засобу (AEGD), вибраний з групи, що включає закриту або проникаючу травму голови; нейрохірургічні операції, стеноз сонної артерії, удар або інший церебрально-судинний випадок (CVA); епілептичний стан і займаючи простір ураження ЦНС.

14. Спосіб за п. 11, де вказаний сприяючий чинник(и) являє собою закриту травму голови або проникаючу травму голови, або нейрохірургічну операцію.

15. Спосіб за п. 11, де вказаний сприяючий чинник(и) являє собою удар, інший церебрально-судинний випадок (CVA), наявність стенозу сонної артерії або перехідних ішемічних атак.

16. Спосіб за п. 11, де вказаний сприяючий чинник являє собою епілептичний стан.

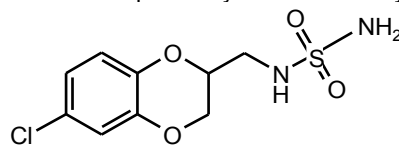
17. Спосіб за п. 1, де вказаний пацієнт не має розвиненої епілепсії на момент вказаного введення.

18. Спосіб за п. 1, де вказаний пацієнт знаходиться під ризиком розвитку епілепсії на момент вказаного введення.

19. Спосіб за п. 11, де вказаний пацієнт не має розвиненої епілепсії на момент вказаного введення.

20. Спосіб за п. 11, де вказаний пацієнт знаходиться під ризиком розвитку епілепсії на момент вказаного введення.

21. Спосіб лікування епілептогенезу, при якому вводять пацієнту, який потребує лікування з використанням антиепілептогенних ліків (AEGD), терапевтично ефективну кількість сполуки формули



або її фармацевтично прийнятної солі.

За даною заявкою вимагається пріоритет на основі попередньої заявки США 60/751496 від 19 грудня 2005 року, яка включена тут у вигляді посилення у всій своїй повноті.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується застосування бензо-конденсованих гетероциклічних сульфамідних похідних для лікування, попередження, інвертування, затримки або інгібування виникнення, розвитку і дозрівання нападів або захворювань, пов'язаних з нападами. Більш конкретно, даний винахід стосується способів застосування бензоконденсованих гетероциклічних сульфамідних похідних для терапевтичного або профілактичного лікування, попередження, інвертування, затримки або інгібування епілептогенезу і епілепсії.

Передумови винаходу

Пошкодження або травми різних типів центральної нервової системи (ЦНС) або периферичної нервової систем (ПНС) можуть викликати сильні і тривалі неврологічні і психіатричні симптоми і розлади. Одним загальним механізмом виникнення цих ефектів є індукування нападів активності або подібного на напад явища в ЦНС або в нервах і нервових вузлах ПНС.

Вважають, що симптоматика пароксизмальних порушень в електричній активності ЦНС або ПНС, напади або подібні на напади неврологічні механізми схильні до впливу багатьох патологічних явищ при широкому різноманітті неврологічних і психіатричних розладів.

Одним серйозним неврологічним станом, який характеризується нападами, є епілепсія. Епілепсія являє собою загальний руйнівний розлад, що зачіпає більше ніж два з половиною мільйони людей тільки в Сполучених Штатах. Епілепсія описує стан, при якому людина зазнає нападів, що повторюються в результаті хронічного процесу, лежачого в основі. Епілепсія належить швидше до клінічного явища, чим до окремої категорії захворювання, оскільки існують багато які форми і причини епілепсії. Використовуючи визначення епілепсії як наявності двох або більше неспровокованих нападів, оцінюють ступінь епілепсії при-

лизно від 0,3 до 0,5% в різних популяціях населення у всьому світі з переважанням оцінки епілепсії від 5 до 10 чоловік на 1000.

На основі клінічного і енцефалографічного феномена розрізняють чотири підрозділи епілепсії: важкий напад епілепсії (підрозділи: генералізований, фокальний, джексоновський), легкий напад епілепсії, психомоторна або скронева епілепсія (підрозділи: психомоторна специфічна або тонічна з адверсивними або обертальними рухами або жувальними явищами, автоматична з амнезією або сенсорна з галюцинаціями або сонним станом) і автономна або діенцефальна епілепсія (з гіперемією, блідістю, тахікардією, гіпертензією, потовиділенням або іншими вісцеральними симптомами).

При тому, що епілепсія є одним з головних прикладів розладу, пов'язаного з нападами, можна мати широке різноманіття неврологічних і психіатричних симптомів і розладів за їх етіологією, нападів або родинних неврологічних явищ, подібних нападам. Простіше кажучи, напад або родинне подібне нападу неврологічне явище являє собою окрему дискретну клінічну подію, викликану надмірним електричним розрядом з сукупності нейронів або групи сприйнятливих до нападів нейронів способом, який називається «іктогенез». По суті, іктогенні напади можуть бути єдиним симптомом хвороби. Однак епілепсія і інші аналогічні захворювання, пов'язана з нападами, є динамічними і часто прогресуючими захворюваннями з розвитком процесу, який характеризується складною і погано зрозумілою послідовністю патологічних трансформацій.

Розвиток і дозрівання таких змін являє собою процес «епілептогенезу», причому велика сукупність нейронів, якою є нормальний головний мозок, змінюється і згодом стає сприйнятливою до аномальних, мимовільних, раптових, повторювальних, надмірних електричних розрядів, тобто, нападів. В результаті розвитку епілептогенного процесу відбувається розвиток «епілептогенного осередку», причому сукупності нейронів, які аномально розряджаються або нейронів, сприйнятливих до нападів, утворюють локалізовані групи або

«епілептогенні зони», розкидані по корковій тканині. Епілептогенні зони біохімічно взаємопов'язані, таким чином, що аномальний іктогенний розряд здатний утворити каскад від зони до зони.

З розвитком епілептогенезу залучені області нервової системи стають більш сприйнятливими до нападу, і напад легше ініціюється, результатом цього є прогресивно виснажуючі симптоми нападу або пов'язаного з нападами розладу.

Тоді як іктогенез і епілептогенез можуть мати загальне походження при певному біохімічному явищі і загальні нейронні шляхи при різних захворюваннях, два процеси не є ідентичними. Іктогенез являє собою стимуляцію і розвиток нападів за дискретний час і в дискретному просторі, швидка і певна електрична/хімічна подія, яка відбувається за період часу від секунд до хвилин.

У порівнянні з цим епілептогенез являє собою поступовий біохімічний або нейронний процес реструктуризації, при якому нормальний головний мозок трансформується за допомогою іктогенних подій в головний мозок з епілептогенним осередком, що має нейронну схему, яка стає чутливою і залежною від іктогенних подій, роблячи людину все більше і більше сприйнятливою до повторення мимовільних, епізодичних, обмежених у часі нападів, результатом цього є прогресивно виснажуючі симптоми нападу або пов'язаного з нападами розладу і прогресуюча відсутність реакції на лікування. Розвиток «епілептогенного осередка» є повільним біохімічним і/або структурним процесом, який звичайно відбувається за період від місяців до років.

Епілептогенез є двофазним процесом: «фаза 1 епілептогенезу» являє собою стимуляцію епілептогенного процесу до першого епілептичного нападу або симптому пов'язаного з нападами аналогічного розладу і часто є результатом деякого типу ураження або травми головного мозку, а саме, удару, захворювання (наприклад, інфекції, такої як менінгіт), або травми, такої як випадковий удар по голові або хірургічна операція, проведена на головному мозку. «Фаза 2 епілептогенезу» належить до процесу, під час якого тканина головного мозку, яка вже сприйнятлива до епілептичних нападів або пов'язаних з нападами явищ, аналогічних пов'язаних з нападами розладів, стає ще більш сприйнятливою до нападів, що відбуваються зі збільшеною частотою і/або тяжкістю, і/або слабкіше відгукується на лікування.

Нарівні з тим, що процеси, залучені в епілептогенез, визначено не ідентифіковані, деякі дослідники вважають, що в нього залучена позитивна регуляція збудливої взаємодії між нейронами, опосередкована рецепторами N-метил-D-аспартату (NMDA). Інші дослідники залучають до розгляду негативну регуляцію інгібуючої взаємодії між нейронами, опосередковану рецепторами гамма-аміномасляної кислоти (GABA). У цей процес можуть бути залучені багато які інші чинники, що стосуються присутності, концентрації або активності NO (оксиду азоту) або іонів заліза, кальцію або цинку.

Хоч епілептичні напади рідко бувають смертельними, велика кількість пацієнтів потребують лі-

кування, щоб уникнути руйнівних і потенційно небезпечних наслідків нападів. У багатьох випадках лікування, що застосовується для погашення епілептичних нападів або симптомів аналогічного пов'язаного з нападами розладу, необхідно протягом тривалих періодів часу і в деяких випадках пацієнт повинен продовжувати приймати таке приписане лікування протягом всього життя. Крім того, такі ліки ефективні тільки для зняття симптомів і мають побічні ефекти, пов'язані з хронічним тривалим застосуванням.

Широка різноманітність ліків, доступних для утихомирення епілептичних нападів, включають більш старі агенти, такі як фенітоїн, вальпроат і карбамазепін (блокатори іонних каналів), а також більш нові агенти, такі як фелбамат, габапентин, топірамат і тіагабін. Крім того, повідомляється, що, наприклад, β-аланін володіє протинападковою активністю, NMDA-інгібуючою активністю і GABAергічною стимулюючою активністю, але не використовується клінічно для лікування епілепсії.

Загальноприйнятими ліками для лікування епілепсії є антиконвульсанти або, які більш правильно називаються, антиепілептичні лікарські засоби (AED), де вислів «антиепілептичний» є синонімом «антинападний» або «антиіктогенний». Ці лікарські засоби терапевтично придушують напади шляхом блокування стимулювання окремої іктогенної події. Але ці AED, тепер клінічно доступні, не попереджують процес епілептогенезу.

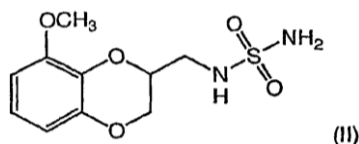
Деякі AED також можуть бути терапевтично придатні при лікуванні нападів або родинних симптомів аналогічного пов'язаного з нападами розладу, тобто, для лікування захворювань і розладів з неврологічними явищами, подібними нападам, які, очевидно, можуть відноситися до нападів розладів, таких як заціклювання настрою при біполярному розладі, імпульсивна поведінка у пацієнтів з розладами контролю над імпульсами, або для лікування нападів, що є результатом пошкодження головного мозку. Однак ці схвалені в цей час AED не здатні попереджувати або терапевтично запобігати вихідному розвитку або прогресуючому розвитку епілептогенезу в епілептогенному осередку, що також характеризує аналогічні захворювання, пов'язані з нападами.

Важко пояснювальні патологічні механізми, які лежать в основі епілептогенезу, визначено грають деяку роль в розвитку епілепсії і аналогічних захворювань, пов'язаних з нападами, під впливом різних клінічних обставин, включаючи мимовільний розвиток, або в результаті багатьох типів пошкоджень або травм центральної або периферичної нервової системи.

Сучасне лікування епілепсії сфокусоване на придушенні нападів активності за допомогою введення AED після розвитку явної клінічної епілепсії. Хоч AED надають позитивні ефекти при придушенні нападів, доступні в цей час сполуки за загальним визнанням є безрезультативними для попередження епілептогенезу, тобто, вихідного розвитку або прогресування і погіршення епілепсії і інших захворювань, подібних нападам. Навіть попередня AED-терапія не запобігає розвитку епілепсії після пошкодження або травми нервової

Короткий зміст винаходу

Даний винахід також стосується способу лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II)



або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті даний винахід стосується способів лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу при пов'язаних з нападами неврологічних і/або психіатричних розладах, що включають введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) і/або формули (II), які тут описані.

В іншому варіанті даний винахід стосується способів лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу у пацієнта з ризиком розвитку епілепсії, нападів розладу або аналогічного розладу, пов'язаного з нападами.

В іншому варіанті даний винахід стосується поліпшеного способу лікування і попередження нападів і захворювань, пов'язаних з нападами у суб'єкта, який потребує цього. Цей спосіб включає стадію профілактичного або терапевтичного введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-якої з описаних тут сполук, яка лікує і попереджає виникнення нападів, конвульсій або захворювань, пов'язаних з нападами у суб'єкта, одночасно придушуючи епілептогенез.

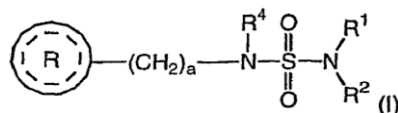
У варіантах даного винаходу суб'єкту, який потребує такого лікування, вводять профілактично або терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції для попередження або лікування нападів або конвульсій або захворювань, пов'язаних з нападами, у пацієнтів, які вже демонструють симптоми таких розладів, що включає одну або більше із сполук формули (I) і/або формули (II) в суміші з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

У додаткових варіантах вводять профілактично або терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції для попередження, лікування, інвертування, затримки і/або інгібування епілептогенезу, що включає одну або більше із сполук формули (I) або формули (II) в суміші з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем, причому таку композицію вводять суб'єкту, який потребує лікування з використанням AEGD. Фармацевтичні композиції, що включають щонайменше одну сполуку формули (I) і/або формули (II) і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, вводять суб'єкту, який потребує цього.

Даний винахід також стосується способів лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу, що включають спільну терапію терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного прийнятного фармацевтичного засобу і щонайменше сполуки формули (I) і/або формули (II), які тут описані.

Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується способу лікування і/або попередження епілептогенезу, епілепсії і родинних розладів, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I)



або її фармацевтично прийнятної солі, де



, a, R¹, R² і R⁴ такі, як тут визначено.

Сполуки формули (I) і формули (II) є антиконвульсантами і можуть припиняти епілептичні напади. Крім того, сполуки формули (I) і формули (II), як несподівано виявлено, є сильнодіючими антиепілептогенними сполуками, які можуть попереджувати вихідний розвиток і дозрівання патологічних змін в нервовій системі, які дозволяють нападам і родинним явищам відбуватися і/або розповсюджуватися. Крім того, сполуки формули (I) і формули (II) можуть володіти здатністю усувати зміни, які відбуваються в результаті епілептогенезу. Таким чином, сполуки формули (I) і формули (II) за даним винаходом, які використовуються в способах даного винаходу, дійсно є антиепілептогенними лікарськими засобами (AEGD) і володіють властивостями, які помітно відрізняються від властивостей будь-яких схвалених в цей час AED і якими вказані препарати AED не володіють.

Отже, даний винахід стосується способів лікування, попередження, інвертування, затримки і/або інгібування епілептогенезу. У деяких варіантах ці способи включають введення профілактично або терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II) суб'єкту, який потребує цього.

Фахівцями в даній галузі повинно бути зрозуміло, що перед профілактичним або терапевтичним введенням будь-якої з описаних тут сполук з метою лікування, попередження, інгібування, інвертування або затримки епілептогенезу визначають, чи страждає суб'єкт від епілепсії або аналогічного розладу, пов'язаного з нападами, чи ні, або чи не передбачається, що суб'єкт має високий ризик розвитку таких нападів або захворювань, пов'язаних з нападами.

В одному з варіантів даного винаходу суб'єкт або пацієнт, потребуючий лікування, може бути суб'єктом, який вже демонструє симптоми епілепсії, тобто, напади або конвульсії, або може бути суб'єктом, який демонструє симптоми аналогічного розладу, пов'язаного з нападами, до моменту введення.

В іншому варіанті даного винаходу суб'єкт або пацієнт, потребуючий лікування лікарським засобом проти епілептогенезу (AEGD), може бути суб'єктом, який не демонструє симптоми епілепсії або аналогічних захворювань, пов'язаних з нападами, тобто, напади або конвульсії, до моменту введення.

В іншому варіанті даного винаходу визначають суб'єкта або пацієнта, потребує лікування, як пацієнта з ризиком розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу на момент введення, і на цій основі вважають, що пацієнт потребує лікування із застосуванням AEGD.

В одному варіанті даний винахід стосується способів лікування, попередження, інгібування, затримки і/або інвертування епілептогенезу, незалежно від стимулювання і/або основної причини.

В іншому варіанті даний винахід стосується способів лікування, попередження, інвертування, затримки і/або інгібування епілептогенезу, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II), які тут описані, пацієнту, який не має розвиненої епілепсії, або будь якого типу нападного розладу, або аналогічного розладу, пов'язаного з нападами, але який може знаходитися в групі високого ризику розвитку нападів або аналогічного пов'язаного з нападами розладу в результаті пошкодження або травми нервової системи, який стався (включаючи, але не обмежуючись цим, пошкодження або удар голови) або може статися в майбутньому (включаючи, але не обмежуючись цим, заплановані нейрохірургічні операції), або в результаті деякої відомої схильності, біохімічної або генетичної, або виявлення верифікованого біомаркера одного або декількох таких розладів.

При лікуванні епілептогенезу способи за винаходом можуть запобігати розвитку нападів, особливо епілептичних нападів. Отже, такі способи можна застосовувати для лікування і попередження епілепсії і епілептичних нападів, зниження ризику розвитку епілепсії, затримки розвитку епілепсії (особливо, розвитку сукупності нейронів, які являють собою джерело або сприйнятливі до іктогенних нападів), інгібування розвитку і дозрівання епілепсії (особливо, розвитку епілептогенних зон і епілептогенного осередка), зниження тяжкості епілепсії у суб'єкта і інвертування процесу епілептогенезу при епілепсії.

Крім того, при лікуванні, попередженні, інгібуванні, затримці і/або інвертуванні епілептогенезу згідно зі способами за даним винаходом має місце лікування, попередження, інгібування, затримка і/або інвертування розвитку або прогресування аналогічних неврологічних і/або психіатричних розладів, етіологія яких частково або повністю заснована на механізмі дії, подібній механізму нападів.

Використовуваний тут вислів «епілептогенез» означає біохімічні, генетичні, гистологічні або інші структурні або функціональні процеси або зміни, які роблять нервову тканину, включаючи центральну нервову систему (ЦНС), сприйнятливою до повторювальних, мимовільних нападів. Крім того, вислів «епілептогенез» також використовують тут в більш широкому значенні для позначення змін і/або процесів, які вносять внесок в клінічне прогресування, яке спостерігається у пацієнтів з епілепсією, або іншим нападним розладом, або аналогічними пов'язаними з нападами розладами, включаючи, але не обмежуючись цим, погіршення або прогресування розладу і його симптомів або

розвиток «фармакорезистентності», при якій розлад важче піддається лікуванню, в результаті нейробіологічних змін, що веде до зниження лікарської сприйнятливості або поповнення в процесі епілептогенезу не схильної до нападів нервової тканини.

Крім того, вислів «епілептогенез» використовують тут в найбільш широкому розумінні для позначення подібних явищ прогресуючого під час погіршення ознак і симптомів явно неепілептичних розладів, включаючи психіатричні розлади, етіологія яких, мабуть, пов'язана з нападами.

Використовуваний тут вислів «інгібування епілептогенезу» належить до профілактики, сповільнення, припинення і/або інвертування процесу епілептогенезу.

Використовуваний тут вислів «антиепілептогенний засіб або лікарський засіб» і абревіатура «AEGD» належать до засобу, який здатний інгібувати епілептогенез, коли його вводять суб'єкту, який потребує цього.

Використовувані тут вислови «конвульсивний розлад» і «нападний розлад» належать до розладу, при якому суб'єкт страждає від конвульсій, наприклад, конвульсій в результаті епілептичного нападу. Конвульсивні розлади включають, але не обмежені цим, епілепсію і неепілептичні конвульсії, наприклад, конвульсії в результаті введення суб'єкту конвульсивного агенту або токсину.

Використовувані тут вислови «аналогічний розлад(и), пов'язаний з нападами» або «пов'язаний з епілепсією, подібне нападам неврологічне явище» належать до нейробіологічного розладу або психіатричного розладу, який може демонструвати невелику або неочевидну нападну активність, але яке, як вважають, є повністю або частково результатом подібних нападів або родинних нервових механізмів і яке, як часто виявляється, піддається лікуванню за допомогою AED.

Використовуваний тут вислів «суб'єкт» належить до тварини, переважно до ссавця, найбільш переважно, до людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Використовуваний тут вислів «суб'єкт» або «пацієнт» також включає суб'єкт, переважно людину, яка поки не демонструє симптоми епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу, але яка може знаходитися в групі високого ризику.

Використовуваний тут вислів «суб'єкт, потребує лікування з використанням AEGD» включає будь-якого індивідуума з історією хвороби або того, хто в цей час має епілепсію, нападний розлад, або аналогічне пов'язане з епілепсією, подібне нападам неврологічне явище, або розлад, пов'язаний з нападами, або будь-який розлад, при якому даний клінічний стан пацієнта або прогноз може отримати користь від придушення або інгібування процесу епілептогенезу, попереджаючи поширення, прогресування, погіршення або підвищення резистентності до лікування будь-якого неврологічного або психіатричного розладу.

Вислів «суб'єкт, потребує лікування з використанням AEGD» також включає будь-якого індивідуума, який не має епілепсії або/і аналогічного пов'язаного з нападами розладу, але який

може знаходитися в групі високого ризику розвитку нападів або пов'язаного з нападами розладу в результаті пошкодження або травми центральної (ЦНС) або периферичної нервової системи (ПНС). Вважають, що індивідуум або пацієнт знаходиться під високим ризиком розвитку таких нападів або захворювань, пов'язаних з нападами, в результаті пошкодження або травми ЦНС або ПНС, через деяку відому біохімічну або генетичну схильність до епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу або через верифікований біомаркер або виявлений сурогатний маркер одного або декількох таких розладів.

Вислів «суб'єкт, потребує лікування із застосуванням AEGD» також включає будь-якого індивідуума, чий клінічний стан або прогноз можуть отримати користь від лікування із застосуванням AEGD. Це поняття включає (але не обмежене цим) будь-якого індивідуума, який, як визначено, знаходиться під підвищеним ризиком розвитку епілепсії, нападів розладу, або аналогічного розладу, пов'язаного з нападами, або неврологічного явища, пов'язаного з епілепсією, подібного нападів, або пов'язаного з нападами розладу, який визначений вище, в результаті будь-якого сприяючого чинника. Сприяючі чинники включають (але не обмежені цим): пошкодження або травму ЦНС або ПНС будь-якого типу; інфекції ЦНС, наприклад, менінгіт або енцефаліт; анемію; удар, тобто, церебро-судинні нещасні випадки (CVA); аутоімунні захворювання, що зачіпають ЦНС, наприклад, вовчак; родові травми, наприклад, перинатальну асфіксію; зупинку серця; терапевтичні або діагностичні судинні хірургічні операції, наприклад, ендартеректомію сонної артерії або церебральну ангиографію; хірургічну операцію по шунтуванню серця; травму спинного мозку; гіпотензію; пошкодження ЦНС від емболії, гіпер- або гіперперфузії ЦНС; гіпоксію, що зачіпає ЦНС; відому генетичну схильність до розладів, які, як відомо, реагують на AEGD; займаючи простір ураження ЦНС; пухлини головного мозку, наприклад, гліобластоми; кровотеча або крововилив в ЦНС або оточуючі тканини, наприклад, інтрацеребральні кровотечі або субдуральні гематоми; набряк головного мозку; фебрильні судороги; гіпертермію; вплив токсичних або отруйних агентів; наркотичну інтоксикацію, наприклад кокаїнову; сімейний анамнез нападів розладів або аналогічного пов'язаного з нападами розладу, історію хвороби епілептичного стану; поточне лікування ліками, які знижують поріг чутливості нападів, наприклад, карбонатом літію, торазіном або клозапіном; показання від сурогатних маркерів або біомаркерів того, що пацієнт потребує лікування із застосуванням антиепілептогенного лікарського засобу, наприклад МРЗ-сканування, що показує гіпокампулярний склероз або іншу патологію ЦНС, підвищені рівні в сироватці продуктів деградації нейронів.

Використовуваний тут термін «(поки не указано інакше) епілепсія» означає деякий розлад, при якому суб'єкт (переважно доросла людина, дитина або немовля) зазнає одного або більше нападів і/або випадків тремору. Прийнятні приклади включають, але не обмежені цим, епілепсію (включаю-

чи, але не обмежуючись цим, пов'язані з локалізацією епілептичні напади, генералізовані епілептичні напади, епілепсію з генералізованими і локальними нападами і подібне), напади як ускладнення при захворюванні або стані (наприклад, напади, пов'язані з енцефалопатією, фенілкетонурією, юнацькою хворобою Гоше, що прогресує міоклонічною епілепсією Лундборга, ударом, травмою голови, стресом, гормональними змінами, використанням або скасуванням лікарського засобу, прийомом або припиненням прийому алкоголю, втратою сну і подібним) і інш. Цей термін призначений для позначення клінічного розладу, незалежно від типу нападів, природи нападів, прогресування нападів або основної причини або етіології.

Вислів «антиепілептичний лікарський засіб» і аббревіатура «AED» використовуються наперемінно з терміном «антиконвульсант» і, як тут використано, належить до засобу, здатного виробляти лікування, інгібування або попередження нападів активності або іктогенезу, коли даний агент вводять суб'єкту або пацієнту.

Використовуваний тут вислів «суб'єкт, потребує лікування із застосуванням AED» включає будь-якого індивідуума, який, як відомо, страждає від епілепсії, або який має повторювальні напади або конвульсії або демонструє симптоми аналогічного пов'язаного з нападами розладу, незалежно від етіології цих симптомів.

Використовувані тут терміни «лікування» або «лікувати» належать до дій, які викликають будь-яку ознаку успіху при попередженні або полегшенні травми, патології, симптомів або стану, включаючи будь-які об'єктивні або суб'єктивні параметри, такі як ослаблення, ремісія, зменшення симптомів або більш легка переносимість пацієнтом пошкодження, патології або стану; сповільнення швидкості дегенерації або погіршення; менш виснажувачий кінцевий момент дегенерації або поліпшення фізичного або ментального самопочуття суб'єкта.

Таким чином, терміни «лікування» або «лікувати» включають будь-яку дію, яка поліпшує, попереджає, інвертує, купірує, і/або інгібує патологічний процес епілептогенезу, як цей термін тут визначається і використовується. Лікування або полегшення симптомів може засновуватися на об'єктивних або суб'єктивних параметрах; включаючи результати фізичного дослідження, неврологічного дослідження і/або психіатричних оцінок. Таким чином, термін «лікувати» або «лікування» включає введення сполук або засобів за даним винаходом з метою лікування, попередження, інвертування, затримки і/або інгібування процесу епілептогенезу. У деяких випадках лікування сполуками за даним винаходом попереджає, інгібує і/або затримує прогресування дисфункції головного мозку або гіперзбудженості головного мозку, пов'язаної з епілепсією.

Використовуваний тут вислів «терапевтичний ефект» належить до лікування, інгібування, ослаблення, інверсії і/або попередження епілептогенезу, ефектів або симптомів епілептогенезу або побічних ефектів епілептогенезу у суб'єкта.

Використовуваний тут вислів «терапевтично ефективна кількість» означає, що кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу викликає біологічний або медичний відгук в системі тканин, у тварини або людини, яка піддається втручанню дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста, який включає полегшення симптомів захворювання або розладу, що підлягає лікуванню. Таким чином, вислів «терапевтично ефективна кількість» або «терапевтично ефективна доза», які використовуються тут наперемінно, означають кількість або дозу однієї або більше сполуки або композиції за винаходом, достатню для продукування терапевтичного ефекту, який визначений вище, у суб'єкта або пацієнта, потребуючого такого лікування, інгібування, ослаблення, інверсії і/або попередження епілептогенезу, ефектів або симптомів епілептогенезу або побічних ефектів епілептогенезу. Діапазон доз, необхідних для цих різних терапевтичних ефектів, розрізняється згідно з характеристиками суб'єкта або пацієнта і певної природи підлягаючого лікуванню стану.

Якщо даний винахід стосується спільної терапії або комбінаційної терапії, що включає введення однієї або більше сполук(и) формули (I) або формули (II) і одного або більш «прийнятних фармацевтичних засобів», то «терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість комбінації засобів, взятих разом, що об'єднаний ефект викликає необхідний біологічний або медичний відгук. Наприклад, терапевтично ефективна кількість при спільній терапії, що включає введення сполуки формули (I) або формули (II) і щонайменше одного прийнятного фармацевтичного засобу, дорівнює такій кількості сполуки формули (I) або формули (II) і кількості прийнятного фармацевтичного засобу, які, взяті разом або послідовно, мають об'єднаний ефект, який є терапевтично ефективним. Крім того, фахівці в даній галузі визнають, що у разі спільної терапії з використанням терапевтично ефективної кількості, як введеному вище прикладі, індивідуальна кількість сполуки формули (I) або формули (II) і/або кількість прийнятного фармацевтичного засобу може бути або не бути терапевтично ефективною.

Використовувані тут вислови «спільна терапія» і «комбінаційна терапія» означають лікування суб'єкта, потребуючого цього, за допомогою введення однієї або більше сполуки формули (I) або формули (II) в комбінації з одним або декількома прийнятними фармацевтичними агентами, де сполука(и) формули (I) або формули (II) і прийнятний фармацевтичний агент(и) вводять будь-якими прийнятними способами: одночасно, послідовно, окремо або у вигляді єдиного фармацевтичного препарату. Якщо сполука(и) формули (I) або формули (II) і прийнятний фармацевтичний агент(и) вводять у вигляді окремих дозованих форм, кількість доз, що вводяться за день для кожної сполуки може бути однаковою або різною. Сполука(и) формули (I) або формули (II) і прийнятного фармацевтичного агента(и) можна вводити однаково або різними способами введення. Приклади прийнятних способів введення включають, але не обмежені цим, пероральний, внутрішньовенний

(iv), внутрішньом'язовий (im), підшкірний (sc), трансдермальний і ректальний. Сполуки також можна вводити безпосередньо в нервову систему, включаючи, але не обмежуючись цим, інтрацеребральний, інтравентрикулярний, інтрацеребровентрикулярний, інтратекальний, інтрацистернальний, інтраспінальний і/або периспінальний способи введення, здійснюючи доставку за допомогою внутрішньочерепних або внутрішньохребетних голок і/або катетерів, з або без застосування компресійних пристроїв. Сполука(и) формули (I) або формули (II) і прийнятного фармацевтичного агента(и) можна вводити за схемами з одночасним або чергованим прийомом в один і той же або різний час протягом курсу терапії, спільно, поділивши на частини або у вигляді єдиних форм.

Використовувана тут фраза «(поки не указано по-іншому) прийнятний фармацевтичний засіб» передбачається для позначення будь-якого фармацевтичного засобу, який має одну або більше з наступних властивостей: антиокислювальну активність; антагоністичну активність відносно NMDA-рецептора, збільшення ендogenous GABA-інгібування; інгібуючу активність NO синтази; здатність зв'язувати залізо, наприклад, хелатоутворювач для заліза; здатність зв'язувати кальцій, наприклад, Ca(II)-хелатоутворювач; здатність зв'язувати цинк, наприклад, Zn(II)-хелатоутворювач; здатність ефективно блокувати натрієві або кальцієві іонні канали або відкривати калієві або хлоридні іонні канали в ЦНС пацієнта; включаючи відомі AED або терапевтичні засоби, придатні для лікування зловживання і схильності до алкоголю або наркотиків, що включають, але не обмежені цим, метадон, дисульфам, бупропіон, антипсихотичні засоби, антидепресанти, бензодіазепіни, бупірон, налоксон або налтрексон.

Переважно, якщо прийнятний фармацевтичний засіб виявляє антагоністичні властивості відносно NMDA-рецепторів, приєднуючись до NMDA-рецепторів (наприклад, приєднуючись до сайту зв'язування гліцину NMDA-рецепторів), і/або агент посилює GABA-інгібування, знижуючи гліальне поглинання GABA.

Крім того, «прийнятний фармацевтичний засіб» може бути будь-яким засобом, для якого відомо, що він придушує нападову активність, навіть якщо не відомо, що ця сполука інгібує епілептогенез. Такі засоби включають, але не обмежені цим, будь-які ефективні AED або антиконвульсанти, відомі фахівцям в даній галузі або які будуть відкриті в майбутньому, наприклад, прийнятні агенти включають, але не обмежені цим, карбамазепін, клобазам, клоназепам, етосукцимід, фелбамат, габапентин, ламотригін, левітирацетам, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін; примідон, ретигабін, талампанел, тіагабін, топірамат, вальпроат, вігабатрин, зонізамід, бензодіазепіни, барбітурати або седативні снодійні засоби.

Термін «епілепсія» належить до розладу функції головного мозку, що характеризується періодичним і непередбачуваним виникненням нападів (див., *The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice*. Third Edition, Elaine Wyllie, M. D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Goodman &

Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition, 1996) (обидві роботи включені тут у вигляді посилань). Напади, які відбуваються без очевидного стимулу, класифікують як епілептичні. Епілепсія може бути ідіопатичною або може бути пов'язана з деякими типами травм, вад розвитку або пошкоджень центральної нервової системи на будь-якій стадії життя. Звичайно вважається, що суб'єкт страждає від епілепсії, після двох або більше випадків нападів, які відбуваються з інтервалом більше ніж 24 години.

Клінічно епілептичний напад трапляється в результаті раптового і аномального електричного розряду, що виходить з сукупності взаємопов'язаних нейронів в головному мозку або де-небудь ще в нервовій системі. В залежності від типу залученої епілепсії, результуюча активність нервових клітин може виявлятися за допомогою широкої різноманітності клінічних симптомів, таких як неконтрольована рухова активність, зміни рівня свідомості пацієнта і подібні. Епілепсію і епілептичні напади і синдроми можна класифікувати різними способами (див., The Treatment of Epilepsy, Principles & Practice, Third Edition, Elaine Wyllie, M. D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001). Однак вважають, що використовувані тут вислови «епілепсія», «епілептичні напади» і «епілептичні синдроми» включають всі відомі типи епілептичних нападів і синдромів, в тому числі часткові напади, включаючи прості, змішані і часткові напади, що розвиваються в генералізовані тонічні-клонічні судоми, і генералізовані напади, конвульсивні і не конвульсивні, і не класифіковані епілептичні напади.

«Епілептогенез» «епілептогенного процесу» звичайно складається з двох фаз. Передбачається, що способи за даним винаходом включають профілактичне і/або терапевтичне введення будь-якої з описаних тут сполук або на першій, або на другій епілептогенній стадії, або передуючи цим стадіям, з метою лікування, інгібування, попередження, затримки або інвертування подальшого розвитку епілепсії або іншого аналогічного пов'язаного з нападами розладу у суб'єкта, який потребує цього.

Перша епілептогенна стадія відома як стадія вихідного ураження або пошкодження. Вихідне ураження або пошкодження, як правило, являє собою пошкодження, що вражає головний мозок, викликане одним або декількома з можливих чинників, що включають, наприклад, травматичне пошкодження головного мозку, включаючи пошкодження тупим предметом і проникаючу травму голови або нейрохірургічну операцію; ЦНС-інфекцію (таку як, наприклад, бактерійний менінгіт, вірусний енцефаліт, бактерійний церебральний абсцес або нейроцистицеркоз); церебросудинне захворювання (таке як удар або пухлина головного мозку, включаючи, наприклад, злоякісні гліоми); нейрохірургію (наприклад, трепанації черепа) і епілептичний стан. У деяких випадках вихідне ураження є результатом проблем розвитку до народження (таких як асфіксія плоду при народженні, внутрішньочерепна травма при народженні, метаболічні розлади або природжені вади розвитку

головного мозку, але не обмежуючись цим) або результатом генетичних детермінант.

Друга епілептогенна стадія відома як «латентна стадія». Друга епілептогенна стадія включає процес нейронної реструктуризації, який характеризується повторювальними нападами (наприклад, симптоматична епілепсія), або симптомами, що демонструються при аналогічних захворюваннях, пов'язаних з нападами. Епілептогенний процес можна також спостерігати серед персон, фактично страждаючих від епілепсії або аналогічних захворювань, пов'язаних з нападами. Напади, що зазнають персон, страждаючі від епілепсії, самі по собі є епілептогенними, оскільки вони мають тенденцію робити виникнення подальших нападів більш вірогідним або розширювати область нервової тканини, яка схильна до дії нападкової активності, або робити нападів розлад більш резистентним до лікування. Наслідки цього процесу для пацієнта, який має нападів розлад, полягають в тому, що напади мають тенденцію ставати більш частими і більш важкими і часто більш резистентним до лікування традиційними AED. Аналогічним чином родинна подібна нападів реакція при неврологічних або психіатричних розладах, аналогічних епілепсії, може ставати згодом все більш і більш важкою або резистентною до лікування, як зрілі розлади.

Фаза 1 епілептогенезу може бути ініційована чинниками, відмінними від перерахованих вище, такими як прийом всередину сполук з епілептогенним потенціалом, наприклад, психотропних ліків, таких як, наприклад, трициклічні антидепресанти, клозапін, літій і подібні. Способи за даним винаходом також призначені для лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування розвитку епілептогенезу, стимульованого чинниками, які з підвищенням імовірності для суб'єкта мають тенденцію ставати епілептогенними.

Сполуки формули (I) і формули (II), які тут описані, придатні при лікуванні епілепсії і аналогічних пов'язаних з нападами розладів. Крім того, описані тут сполуки формули (I) і формули (II) придатні для придушення, регулювання і попередження процесу епілептогенезу, результатом якого є погіршення, клінічне прогресування або підвищення резистентності до лікування епілепсії і родинних нападів розладів, або нове стимулювання цих розладів і їх симптомів в результаті деякого вигляду пошкодження або травми нервової системи.

Таким чином, в одному з варіантів даний винахід стосується способів, які дозволяють клініцисту лікувати симптоми епілепсії, інших нападів розладів і/або симптоми аналогічних пов'язаних з нападами розладів при одночасному інгібуванні епілептогенного процесу, який відповідає за погіршення, прогресування, поширення або підвищення резистентності до лікування процесу, лежачого в основі захворювання. Спосіб включає профілактичне або терапевтичне введення суб'єкту, який потребує цього, ефективного проти епілептогенезу кількості або дози описаної тут сполуки формули (I) і/або формули (II), яка одночасно лікує і попереджає напади або інші симптоми розладу і, крім

того, здатна затримувати, інгібувати і інвертувати процес епілептогенезу у даного суб'єкта.

У деяких варіантах суб'єкт або пацієнт, потребує лікування (переважно суб'єкт або пацієнт, потребує лікування з використанням AEGD), може бути суб'єктом, який вже демонструє симптоми епілепсії, тобто, напади або конвульсії, або суб'єктом або пацієнтом, який демонструє симптоми аналогічного пов'язаного з нападами розладу (наприклад, зацикловування настрою, імпульсивна поведінка, поведінка, що спричиняє звикання, і подібне) до або під час введення. Отже, один аспект даного винаходу стосується поліпшеного способу лікування і попередження нападів і симптомів захворювань, пов'язаних з нападами у суб'єкта, який потребує цього. Спосіб включає стадію профілактичного або терапевтичного введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості описаної тут сполуки формули (I) і/або формули (II), яка лікує і попереджає виникнення нападів, конвульсій або захворювань, пов'язаних з нападами.

У деяких інших варіантах суб'єкт або пацієнт, потребує лікування (переважно суб'єкт або пацієнт, потребує лікування із застосуванням AEGD), може бути суб'єктом, який не демонструє симптоми епілепсії, тобто, напади або конвульсії або симптоми аналогічного пов'язаного з нападами розладу до моменту введення. У цьому варіанті суб'єкт або пацієнт визначається як той, що має ризик розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу на момент введення, і на цій основі вважають, що пацієнт потребує лікування із застосуванням AEGD. У цьому аспекті винахід стосується способу затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу. Спосіб включає стадію профілактичного або терапевтичного введення суб'єкту, який потребує цього, профілактично або терапевтично ефективної кількості будь-якої з описаних тут сполук, яка лікує, попереджає, затримує, інгібує і інвертує епілептогенез.

Придуючи процес епілептогенезу, можна попередити розвиток нападного розладу або родинного розладу у суб'єкта, який отримав деякий вид травми або пошкодження нервової системи або який знаходиться під іншим ризиком. Таким чином, даний винахід стосується способів лікування, попередження, затримки, інгібування і/або інвертування епілептогенезу у суб'єкта, який потребує цього, що включають введення суб'єкту профілактично або терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) і/або формули (II).

У варіанті даного винаходу з користю використовують спосіб для лікування пацієнта, який не страждає, або для якого відомо, що він страждає від стану, який, як відомо в даній галузі, ефективно лікується відомими в цей час антиконвульсантами або антиепілептичними (AED) засобами. Ці стани включають, але не обмежені цим, аналогічний пов'язаний з нападами розлад(и). У цих випадках рішення використовувати способи і сполуки за даним винаходом приймається на основі визначення, якщо пацієнт є «пацієнтом, потребує лікування з використанням антиепілептогенного

лікарського засобу (AEGD)», в тому значенні як цей вислів визначений вище.

В іншому варіанті даний винахід стосується способів, придатних для лікування і/або попередження нападів у пацієнтів з епілепсією або іншими нападними розладами і/або аналогічних симптомів при захворюваннях, пов'язаних з нападами, при одночасному інгібуванні процесу епілептогенезу і, отже, профілактиці поширення або погіршення процесу, що лежить в основі захворювання, або залучення в процесі епілептогенезу не схильної до нападів нервової тканини.

Способи за даним винаходом стосуються лікування епілептогенезу у суб'єкта, який знаходиться під ризиком розвитку епілепсії, або пов'язаного з нападами розладу, або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів), але не має епілепсії або клінічно очевидних нападів. Суб'єкт, який знаходиться під ризиком розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів), але не має епілепсії, або іншого нападного розладу, або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів), може бути суб'єктом, який не має поки діагнозу епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів), але який знаходиться під більшим, ніж інше населення, ризиком розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів). Цей «більший ризик» можна визначити при розпізнаванні будь-якого чинника в медичному анамнезі суб'єкта або його сім'ї за допомогою фізичного дослідження або тестування, яке показує ризик більше середнього розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу(розладів). Отже, це встановлене будь-якими доступними засобами визначення, що пацієнт знаходиться під «великим ризиком», можна використовувати для рішення, чи потрібно лікувати пацієнта способами за даним винаходом.

Пацієнти, які знаходяться під великим ризиком, включають (але не обмежені цим) тих, хто не страждає від пошкодження або травми центральної нервової системи, але має високу імовірність такого пошкодження або травми через свій медичний стан або оточення. Вони включають (але не обмежені цим) пацієнтів з історією хвороби перехідних ішемічних атак (TIA), або відомим стенозом сонної артерії, або просто відомим значущим артеріосклерозом, а також пацієнтів, що готуються до нейрохірургічної операції. Крім того, індивідууми, можливо, страждають від неврологічних пошкоджень в результаті війни або спортивних травм, можуть профілактично приймати сполуки за винаходом; вони включають солдат в бойовому поході або спортсменів, що займаються силовим спортом, наприклад, боксом.

Суб'єктів, які можуть отримати користь від лікування способами за даним винаходом, можна ідентифікувати, застосовуючи загальноприйняті методи відбору для визначення чинників ризику, пов'язаних з епілептогенезом, епілепсією, або іншими нападними розладами, або аналогічним пов'язаним з нападами розладом. Визначення, що суб'єкт знаходиться або може знаходитися під ризиком розвитку епілепсії, іншого нападного

розладу або аналогічного пов'язаного з нападами розладу, також включає, наприклад, медичну оцінку, яка включає всебічну історію хвороби, фізичне дослідження і ряд важливих досліджень крові. Воно також може включати електроенцефалограму (ЕЕГ), комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансне зображення (МРЗ) або позитронну емісійну томографію (ПЕТ). Визначення підвищеного ризику розвитку епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу можна також виконати за допомогою генетичного тестування, що включає профіль генної експресії або протеомічні методики (див., Schmidt, D. Rogawski, M. A. Epilepsy Research 50; 71-78 (2002), і Loscher, W., Schmidt D. Epilepsy Research 50; 3-16 (2002)).

Ці методи відбору включають, наприклад, звичайні медичні дії для визначення чинників ризику, які можуть бути пов'язані з епілептогенезом, включаючи, але не обмежуючись цим, наприклад, закрити або проникаючу травму голови, нейрохірургічні операції, бактерійні або вірусні інфекції ЦНС, тригеміальну невралгію, церебросудинне захворювання, включаючи, але не обмежуючись цим, удар, або історію хвороби TIA, пухлини головного мозку, набряк головного мозку, цистицеркоз, порфірію, метаболічну енцефалопатію, скасування лікарського засобу, включаючи, але не обмежуючись цим, відмову від седативного-снотворного засобу або алкоголю, аномальну перинатальну історію, включаючи анемію при народженні або родові пошкодження будь-якого типу, церебральний параліч, ненавчання, гіперактивність, історію хвороби фебрильних судом, історію хвороби епілептичного стану, сімейну історію хвороби епілепсії або будь-якого пов'язаного з нападами розладу, запальне захворювання головного мозку або кровоносних судин, включаючи вовчак, наркотичну інтоксикацію, безпосередню або при плацентарному перенесенні, включаючи, але не обмежуючись цим, кокаїнову і метамфетамінову токсичність, єдинокров з батьками і лікування ліками, які знижують поріг чутливості нападів, включаючи психотропні ліки, такі як антидепресанти або антипсихотичні засоби.

Визначення, за яким пацієнти можуть отримати користь від лікування із застосуванням AEGD, у пацієнтів, що не мають клінічних ознак або симптомів епілепсії, або іншого нападового розладу, або аналогічного розладу, пов'язаного з нападами, може ґрунтуватися на різних «сурогатних маркерах» або «біомаркерах». Такі біомаркери включають, але не обмежені цим, профілі експресії генів або білків в тканині, крові або спинномозковій рідині (CSF) або присутність генетичних маркерів, таких як SNP.

Використовувані тут вислови «сурогатний маркер» і «біомаркер» застосовуються навісильно і належать до будь-якого анатомічного, біохімічного, структурного, електричного, генетичного або хімічного індикатора або маркера, який може достовірно корелювати з даним існуванням або майбутнім розвитком епілепсії, або нападового розладу, або аналогічного пов'язаного з нападами розладу. У деяких випадках для визначення, чи знаходиться суб'єкт під ризиком розвитку одного з вказаних

вище розладів, можна застосовувати методики з отриманням зображення головного мозку, такі як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансне зображення (МРЗ), позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або інші методики, що дають неврологічне зображення.

Приклади біомаркерів, прийнятних для способів за даним винаходом, включають, але не обмежені цим, визначення методом МРЗ, КТ або іншими методиками, що дають зображення, склерозу, атрофії або зменшення об'єму гіпокампу або присутності медіального скроневого склерозу (MTS) або подібної важливої анатомічної патології; виявлення в крові, сироватці або тканинах пацієнта молекул таких видів, як білок або інший біохімічний біомаркер, наприклад, підвищені рівні циліарного нейротрофічного чинника (CNTF) або підвищені рівні в сироватці продукту деградації нейронів; або інше підтвердження від сурогатних маркерів або біомаркерів, що пацієнт потребує лікування із застосуванням антиепілептогенного лікарського засобу, наприклад, ЕЕГ-вказівка на нападний розлад або пов'язаний з нападами аналогічний розлад(и), або пов'язане з епілепсією подібне нападам неврологічне явище, або пов'язаний з нападами розлад.

Очікується, що в майбутньому буде розроблено набагато більше таких біомаркерів, використовуваних широку різноманітність методик детектування. Передбачається, що будь-який такий маркер або індикатор існування або можливого майбутнього розвитку нападового розладу, епілепсії або аналогічного пов'язаного з нападами розладу (у використовуваному тут значенні) можна застосовувати в способах за даним винаходом для визначення необхідності лікування з використанням композицій і способів за даним винаходом.

У варіанті даного винаходу лікування стосується пацієнтів, які мають епілепсію, або пов'язане з епілепсією подібне нападам неврологічне явище, або аналогічний пов'язаний з нападами розлад, як визначено вище, і, беручи до уваги перевагу у вигляді здатності сполук за даним винаходом усувати епілептогенез, допускає поступове зниження доз підтримуючої лікарської терапії або інтенсивності лікування, що вимагаються для регулювання клінічного вияву у пацієнта епілепсії, або пов'язаних з епілепсією подібних нападам неврологічного явища, або аналогічного пов'язаного з нападами розладу, які визначені вище.

Отже, оскільки лікування із застосуванням способів за даним винаходом дає поліпшення розладу, який лежить в основі, то пацієнту можна відмінити підтримуючу лікарську терапію, що включає (але не обмежену цим) самі сполуки за даним винаходом, якщо вони використовуються як єдина терапія. Таким чином, пацієнту з епілепсією, що приймає підтримуючу терапію з використанням звичайного AED, можна відмінити AED після того, як лікування з використанням однієї або більше сполук за даним винаходом інвертує епілептичний розлад, який лежить в основі.

Фахівець в даній галузі може визначити, як швидко проводити скорочення, на основі клінічних ознак і симптомів, що включають ЕЕГ, напади, що

прориваються або інші прийнятні біомаркери розладу, які лежать в основі.

Даний винахід стосується способів лікування, попередження, придушення, затримки і/або інгібування епілептогенезу, що включають введення суб'єкту, який потребує цього, переважно, суб'єкту, який потребує лікування із застосуванням AEGD, терапевтично і/або профілактично ефективної кількості сполуки формули (I) і/або формули (II), які тут описані.


В одному з варіантів даного винаходу R^1 вибраний з групи, що включає атом водню і метил. В іншому варіанті даного винаходу R^2 вибраний з групи, що включає атом водню і метил. Ще в одному варіанті даного винаходу кожний R^1 і R^2 означає атом водню, або кожний R^1 і R^2 означає метил.

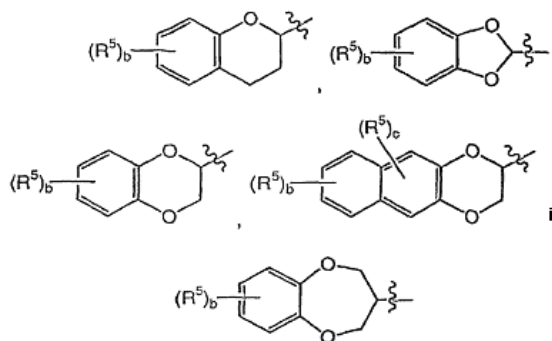
В одному з варіантів даного винаходу $-(CH_2)_a-$ вибраний з групи, що включає CH_2- і $-CH_2CH_2-$. В іншому варіанті даного винаходу $-(CH_2)_a-$ являє собою $-CH_2-$.


В одному з варіантів даного винаходу R^4 вибраний з групи, що включає атом водню і метил, переважно, R^4 означає атом водню.

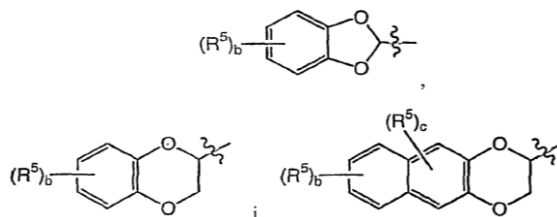
В одному з варіантів даного винаходу a дорівнює 1.


В одному з варіантів даного винаходу b дорівнює цілому числу від 0 до 2. В іншому варіанті даного винаходу c дорівнює цілому числу від 0 до 2. В іншому варіанті даного винаходу b дорівнює цілому числу від 0 до 1. В іншому варіанті даного винаходу c дорівнює цілому числу від 0 до 1. Ще в одному варіанті даного винаходу сума b і c дорівнює цілому числу від 0 до 2, переважно цілому числу від 0 до 1. Ще в одному варіанті даного винаходу b дорівнює цілому числу від 0 до 2 і c дорівнює 0.


У варіанті даного винаходу  вибраний з групи, що включає




В іншому варіанті даного винаходу  вибраний з групи, що включає



У варіанті даного винаходу  вибраний з групи, що включає 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 3-(3,4-дигідробензо[1,4]діоксепініл), 2-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(хроманіл), 2-(5-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлорбензо[1,3]діоксоліл), 2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(5-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(8-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(2,3-дигідронафто[2,3-b][1,4]діоксиніл) і 2-(4-метилбензо[1,3]діоксоліл).

В іншому варіанті даного винаходу  вибраний з групи, що включає 2-(бензо[1,3]діоксоліл), 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл) і 2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл).

В іншому варіанті даного винаходу  вибраний з групи, що включає 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл), 2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл) і 2-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл).

В одному з варіантів даного винаходу R^5 вибраний з групи, що включає галоген і нижчий алкіл. В іншому варіанті даного винаходу R^5 вибраний з хлору, фтору, бромі і метилу.

В одному з варіантів даного винаходу стереоцентр на сполуці формули (I) знаходиться в S-конфігурації. В іншому варіанті даного винаходу стереоцентр на сполуці формули (I) знаходиться в R-конфігурації.

В одному з варіантів даного винаходу сполука формули (I) присутня у вигляді енантімерно збагаченої суміші, де % енантімерного збагачення (% ee) складає величину більше приблизно 75%, переважно більше приблизно 90%, більш переважно більше приблизно 95%, найбільш переважно більше приблизно 98%.

Додаткові варіанти даного винаходу включають варіанти, де замісники, вибрані для однієї або більш змінних, визначених тут (тобто R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,

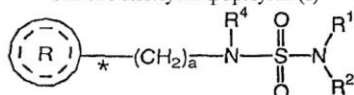
X-Y і A), вибрані незалежно, являючи собою будь-які індивідуальні замісники або будь-яку підмножину замісників, вибраних з повного переліку, який визначений тут.

Типові сполуки за даним винаходом перераховані нижче в таблиці 1. Додаткові сполуки за даним винаходом перераховані в таблиці 3. В приведених нижче таблицях 1 і 2 стовпець,

озаглавлений «стерео», визначає стереоконфігурацію на атомі вуглецю гетероциклу, приєднаного до відміченого зірочкою зв'язку. Якщо позначення відсутнє, це означає, що сполуку отримують у вигляді суміші стереоконфігурацій. Де приведені позначення «R» або «S», там стереоконфігурація вказана на основі енантімерно збагаченого вихідного матеріалу.

Таблиця 1

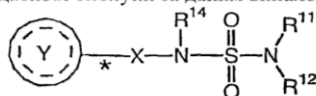
Типові сполуки формули (I)



Ід. №		Стерео	(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-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(хроманіл)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-фтор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-хлорбензо[1,3]діоксоліл)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-нітро-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	I H
19	2-(7-метил-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-хлор-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-бром-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-хлор-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



Ід. №	Y	Стеро	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
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 тут, поки не указано по-іншому, термін «галоген» означає хлор, бром, фтор і йод.

Використовуваний тут, поки не указано по-іншому, термін «алкіл», сам по собі або як частина групи замісника, включає лінійні і розгалужені ланцюги. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, тре-бутил, пентил і подібні. Поки не указано по-іншому, використовуване з алкілом визначення «нижчий» означає вуглецевий ланцюг, що складається з 1-4 атомів вуглецю.

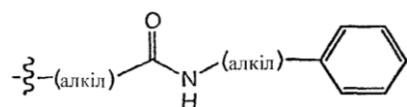
Використовуваний тут, поки не указано по-іншому, термін «алкокси» означає радикал простого кисневого ефіру з описаними вище лінійними або розгалуженими алкільними групами, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-гексилокси і подібними.

Використовувана тут мітка «*» означає наявність стереогенного центру.

Якщо конкретна група с «заміщеною» (наприклад, алкільною, арильною і інш.), то ця група може мати один або більше замісників, переважно від одного до п'яти замісників, більш переважно від одного до трьох замісників, найбільш переважно від одного до двох замісників, незалежно вибраних з переліку замісників.

З посиланням на замісники термін «незалежно» означає, що якщо можлива присутність більше ніж одного замісника, то такі замісники можуть бути однаковими або різними.

За стандартною номенклатурою, використовуваною протягом всієї цієї заявки, спочатку описується кінцева частина позначеного бічного ланцюга, потім сусідня функціональність у напрямку до точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник «феніл-алкіл-аміно-карбоніл-алкіл» належить до групи формули



Далі приведені використовувані в описі скорочення, зокрема, на схемах і в прикладах.

ДЦК = дициклогексилкарбодіімід
ДХЕ = дихлоретан

ДХМ = дихлорметан
ДІПЕА або ДІЕА = діізопропілетиламін
ДМФА = N,N-диметилформамід
ДМСО = диметилсульфоксид
EDC = етилкарбодіімід
Et₃N або TEA = триетиламін
Et₂O = діетиловий ефір
EA або EtOAc = етилацетат
EtOH = етанол
IPA = 2-пропанол
Hept = гептан
ГОБТ = 1-гідроксибензотриазол
ВТРХ = рідинна хроматографія при високому тиску
ЛАГ = літій алюміній гідрид
М або MeOH = метанол
ЯМР = ядерний магнітний резонанс
Pd-C = каталізатор: паладій-на вугіллі
ОФ ВТРХ = рідинна хроматографія при високому тиску із поверненою фазою
КТ або к. т. = кімнатна температура
TEA = триетиламін
ТФО = трифтороцтова кислота
ТГФ = тетрагідрофуран
ТШХ = тонкошарова хроматографія

Якщо сполуки за цим винаходом мають щонайменше один хіральний центр, то, відповідно, вони можуть існувати у вигляді енантіомерів. Якщо сполуки володіють двома або більше хіральними центрами, то вони можуть додатково існувати у вигляді діастереомерів. Потрібно розуміти, що всі такі ізомери і їх суміші включені в галузь даного винаходу. Крім того, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати у вигляді поліморфів і, передбачається, що як такі вони включені в даний винахід. Крім того, деякі сполуки можуть утворювати сольвати з водою (тобто, гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і, передбачається також, що такі сольвати включені в галузь даного винаходу.

У зв'язку з тим, що солі сполук за даним винаходом використовуються в медицині, вони належать до нетоксичних «фармацевтично прийнятних солей». Однак інші солі можуть бути придатні при

отриманні сполук за цим винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі сполук включають адитивні солі кислот, які можуть утворюватися, наприклад, при змішуванні розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, янтарна кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. Крім того, якщо сполуки за винаходом несуть кислотний фрагмент, то їх прийнятні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, утворені з прийнятними органічними лігандами, наприклад, четвертинні амонійні солі. Таким чином, типові фармацевтично прийнятні солі включають наступні:

ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, 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, напзилат, нітрат, сіль N-метилглукіаминамонію, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотеїнат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетіодид і валерат.

Типові кислоти і основи, які можна використовувати при отриманні фармацевтично прийнятних солей, включають наступні сполуки:

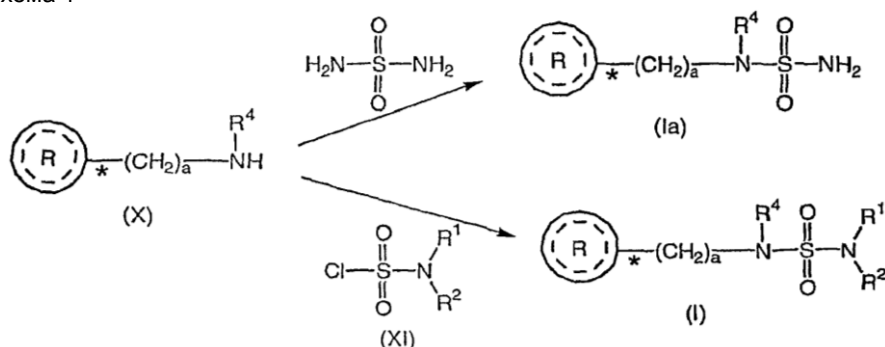
Кислоти: оцтова кислота, 2,2-дихлороцтова кислота, ациловані амінокислоти, адіпінова кислота, альгінова кислота, аскорбінова кислота, L-аспарагінова кислота, бензолсульфонова кислота,

бензойна кислота, 4-ацетамідобензойна кислота, (+)-камфорна кислота, камфорсульфонова кислота, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонова кислота, капринова кислота, капронова кислота, каприлова кислота, корична кислота, лимонна кислота, цикламова кислота, додецилсірчана кислота, етан-1,2-дисульфонова кислота, етаисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, галактарова кислота, гентизинова кислота, глюкогептонова кислота, D-глюконова кислота, D-глюкоренова кислота, L-глутамінова кислота, α -оксо-глутарова кислота, гліколева кислота, гипурова кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, (+)-L-молочна кислота, (\pm)-DL-молочна кислота, лактобіонова кислота, малеїнова кислота, (-)-L-яблучна кислота, малінова кислота, (\pm)-DL-манделова кислота, метансульфонова кислота, нафталін-2-сульфонова кислота, нафталін-1,5-дисульфонова кислота, 1-гідрокси-2-нафтоїна кислота, ніотинова кислота, азотна кислота, олеїнова кислота, оротова кислота, щавлева кислота, пальмітинова кислота, памоєва кислота, фосфорна кислота, L-піроглутамінова кислота, саліцилова кислота, 4-аміносаліцилова кислота, себацинова кислота, стеаринова кислота, янтарна кислота, сірчана кислота, дубильна кислота, (+)-L-винна кислота, тіоціанова кислота, пара-толуолсульфопова кислота і ундециленова кислота; і

основи: аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, деанол, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метилглукіамін, 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) можна отримати згідно з процесом, зображеним на схемі 1.

Схема 1



Таким чином, проводять взаємодію заміщеної прийнятним чином сполуки формули (X), відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами, з сульфамідом, відомою сполукою, де сульфамід переважно присутній в кількості приблизно від 2 до 5 еквівалентів, в органічному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан і подібні, переважно при підвищеній температурі приблизно від 50°C до 100°C, більш переважно приблизно при темпера-

турі кипіння із зворотним холодильником, отримуючи відповідну сполуку формули (Ia).

Альтернативно, проводять взаємодію заміщеної прийнятним чином сполуки формули (X), відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами, із заміщеною прийнятним чином сполукою формули (XI), відомою сполукою або сполукою, отриманою відомими способами, в присутності основи, такої як ТЕА, ДІПЕА, піридин і подібні, в

органічному розчиннику такому як ДМФА, ДМСО і подібні, отримуючи відповідну сполуку формули (I).


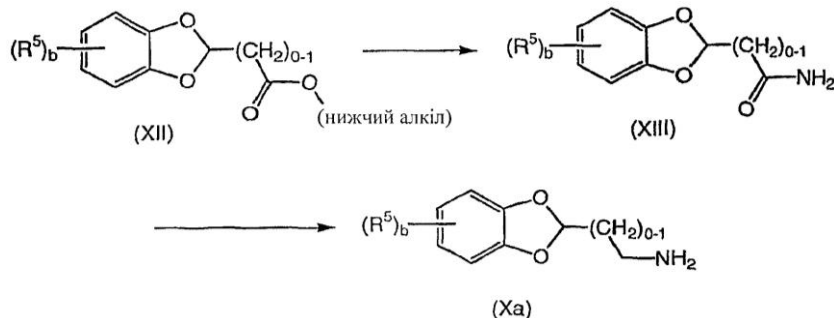
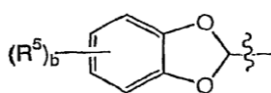
Сполуку формули (X), де  являє собою

Схема 2



Таким чином, проводять взаємодію заміщеної прийнятним чином сполуки формули (XII), відомої сполуки або сполуки, отриманої відомим способом (наприклад, як описано на схемі 2, вище), з NH_4OH , відомою сполукою, необов'язково в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил і подібні, отримуючи відповідну сполуку формули (XIII).

Проводять взаємодію сполуки формули (XIII) з вибраним прийнятним чином відновником, таким як ЛАГ і подібні, в органічному розчиннику,

, можна отримати згідно зі способом, зображеним на схемі 2.

наприклад, ТГФ, діетиловому ефірі і подібному, отримуючи відповідну сполуку формули (Xa).


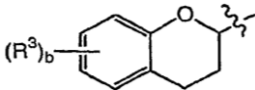
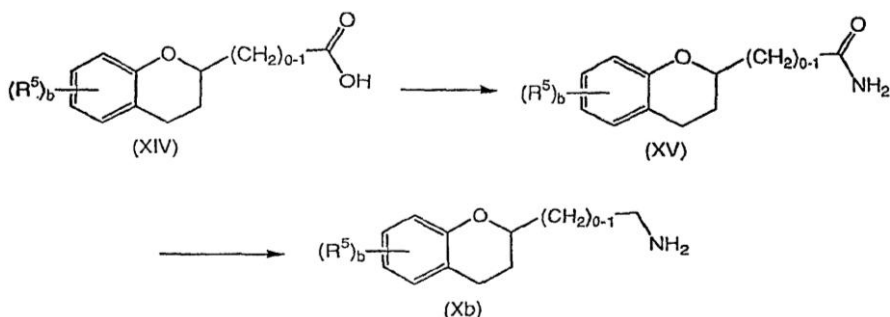
Сполуку формули (X), де  вибраний з , можна отримати згідно зі способом, зображеним на схемі 3.

Схема 3



Таким чином, проводять взаємодію заміщеної прийнятним чином сполуки формули (XIV), відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами, з NH_4OH в присутності агента поєднання, такого як ДЦК і подібні, необов'язково в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі і подібному, отримуючи відповідну сполуку формули (XV).

Проводять взаємодію сполуки формули (XV) з вибраним прийнятним чином відновником, таким як ЛАГ і подібні, в органічному розчиннику,

наприклад, ТГФ, діетиловому ефірі і подібному, отримуючи відповідну сполуку формули (Xb).


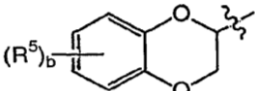
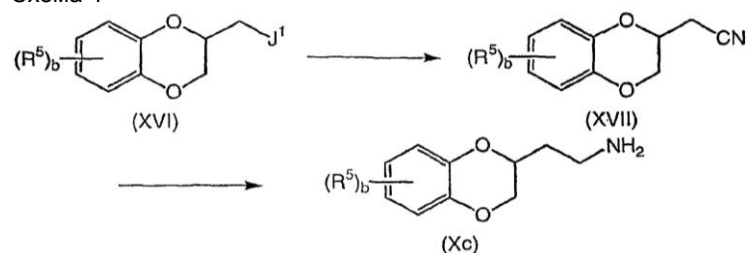
Сполуку формули (X), де  вибраний з , і де a дорівнює 2, можна отримати згідно зі способом, зображеним на схемі 4.

Схема 4



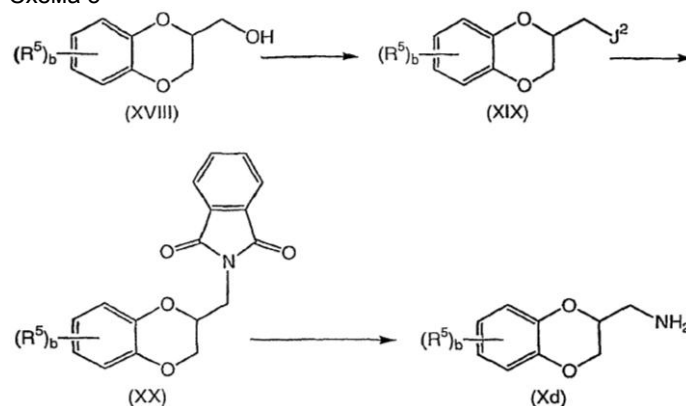
Таким чином, проводять взаємодію заміщеної прийнятним чином сполуки формули (XVI), де J^1 являє собою прийнятну відхідну групу, таку як Br, Cl, I, тозил, мезил, трифліл і подібні, відомої сполуки або сполуки, отриманої відомими способами (наприклад, активацією відповідної сполуки, де J^1 являє собою OH), з ціанідом, наприклад, ціанідом калію, ціанідом натрію і подібним в органічному розчиннику, такому як ДМСО, ДМФА, ТГФ і подібні, отримуючи відповідну сполуку формули (XVII).

Сполуку формули (XVII) відновлюють згідно з відомими способами, наприклад, за допомогою взаємодії з прийнятним відновником, таким як

ЛАГ, боран і подібні, отримуючи відповідну сполуку формули (Xc).

Сполуки формули (X) де вибраний з і де а дорівнює 1, можна отримати згідно зі способом, зображеним на схемі 5.

Схема 5



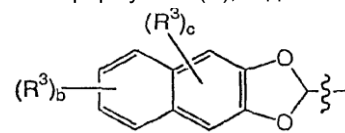
Таким чином, заміщену прийнятним чином сполуку формули (XVIII), відому сполуки або сполуку, отриману відомими способами, активують згідно з відомим способом, отримуючи відповідну сполуку формули (XIX), де J^2 являє собою прийнятну відхідну групу, наприклад, тозилат, Cl, Br, I, мезилат, трифлат і подібні.

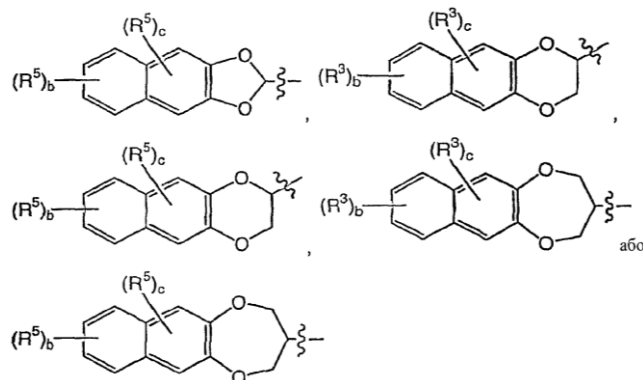
Проводять взаємодію сполуки формули (XIX) з фталімідною сіллю, такою як фталімід калію, фталімід натрію і подібні, в органічному розчиннику, наприклад, ДМФА, ДМСО, ацетонітрилі і подібному, переважно при підвищеній температурі в діапазоні від 50°C приблизно до 200°C, більш переважно, близько температури кипіння із зворотним холодильником, отримуючи відповідну сполуку формули (XX).

Проводять взаємодію сполуки формули (XX) з N_2H_4 , відомою сполукою, в органічному розчиннику, такому як етанол, метанол і подібні, переважно, при підвищеній температурі в діапазоні приблизно від 50°C до 100°C, більш переважно, близько температури кипіння із зворотним холодильником, отримуючи відповідну сполуку формули (Xd).

Фахівець в даній галузі усвідомлює, що сполу-

ки формули (X), де вибраний з





можна аналогічно отримати згідно з відомими способами або, наприклад, згідно зі способами, зображеними вище на схемах 2-5, вибираючи і виробляючи відповідну заміну бензоконденсованих вихідних матеріалів нафтилконденсованими сполуками.

Крім того, фахівець в даній галузі розуміє, що, якщо потрібний окремий енантіомер (або суміш енантіомерів, збагачена одним енантіомером) сполуки формули (X), то можна застосовувати способи, описані вище на схемах 1-5, замінюючи прийнятний вихідний матеріал відповідним окремим енантіомером (або сумішшю енантіомерів, збагаченою одним енантіомером).

Фахівець в даній галузі розуміє, що, якщо реакційну стадію за даним винаходом можна проводити в різних розчинниках або системах розчинників, то вказану реакційну стадію також можна проводити в суміші прийнятних розчинників або систем розчинників.

Якщо способи отримання сполук за винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можна поділити, використовуючи звичайні методи, наприклад, препаративну хроматографію. Сполуки можна отримати в рацемічному вигляді або у вигляді індивідуальних енантіомерів за допомогою енантіоспецифічного синтезу або поділення. Наприклад, можна поділити сполуки на складові енантіомери стандартними методами, такими як утворення діастереомірних пар при утворенні солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-пара-толуоїл-D-винна кислота і/або (+)-ди-пара-толуоїл-L-винна кислота, з подальшою фракціонованою кристалізацією і регенерацією вільної основи. Сполуки також можна поділити за допомогою утворення діастереомірних складних ефірів або амідів з подальшим хроматографічним поділенням і видаленням хірального допоміжного агента. По-іншому, сполуки можна поділити, використовуючи хіральну ВТРХ-колонку.

Протягом будь-якого з процесів отримання сполук за даним винаходом може бути необхідним і/або бажаним захистити чутливі або реакційноздатні групи на яких-небудь з молекул, що розглядаються. Цього можна досягнути за допомогою звичайних захисних груп, таких як групи, описані в роботах Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in

Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Захисні групи можна видалити на подальшій звичайній стадії, використовуючи способи, відомі в даній галузі.

Даний винахід стосується способів лікування епілептогенезу, незалежно від основної причини і стадії розвитку, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або формули (II), які тут описані. Отже, способи за даним винаходом забезпечують здатність припинити напади, конвульсії або симптоми аналогічного пов'язаного з нападами розладу при одночасній профілактиці процесу епілептогенезу з метою попередження прогресування або погіршення основного захворювання або поповнення кількості нейронів в процесі епілептогенезу не схильної до нападів нервової тканини. Для досягнення цієї мети потрібно використовувати сполуки або композиції за даним винаходом в належній терапевтично ефективній кількості або дозі, як описано нижче.

Підлягаючи введенню оптимальні дозування і схеми прийому фахівець в даній галузі може легко визначити і варіювати в залежності від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, сили препарату і прогресування хворобливого стану. Крім того, чинники, які стосуються конкретного пацієнта, що приймає лікування, включаючи вік, масу, харчування пацієнта і час введення, обумовлюють необхідність регулювання дозування.

В одному з варіантів даного винаходу схему лікування з використанням сполуки формули (I) і/або формули (II) можна починати у суб'єкта або пацієнта, який має напади, достатні для підтвердження діагнозу епілепсії. У цьому варіанті сполуки за винаходом можна одночасно застосовувати як AED для припинення нападів у пацієнта з визнаним нападним розладом або епілепсією. Однак в цьому контексті, згідно зі способами за винаходом, ці сполуки застосовують при дозах в належних діапазонах, щоб додатково забезпечити антиепілептогенний ефект (AEGD-ефект) і попередити розвиток або поширення нервової тканини, схильної до нападів активності, і, як наслідок, погіршення захворювання.

В іншому варіанті лікування за схемою з використанням сполук за даним винаходом можна починати, наприклад, після пошкодження головного мозку суб'єкта або іншого вихідної ураження, але

до того, як суб'єкту поставлений діагноз епілепсії, наприклад, до першого або другого нападу у суб'єкта. В одному варіанті суб'єкт, який приймає лікування з використанням сполуки, що володіє епілептогенним потенціалом, наприклад, психотропних ліків, або суб'єкт, який має захворювання, пов'язане з ризиком розвитку епілепсії, наприклад, аутизм, може починати лікування за схемою з використанням сполуки формули (I) або формули (II), які тут описані.

В іншому варіанті лікування за схемою з використанням сполук за даним винаходом можна починати до пошкодження або травми нервової системи, але в момент, коли таке пошкодження або травму можна чекати або коли вона є вірогідною. Наприклад, таке лікування за схемою можна починати до проведення нейрохірургічної операції у суб'єкта або коли є імовірність, що суб'єкт страждає від інших форм або травм голови або головного мозку, наприклад, при бойових діях, в силових видах спорту або автогонках, при повторювальних ударах, TIA і інш.

В іншому варіанті сполуки, які тут описані, можна вводити щодня протягом встановленого періоду часу (тижня, місяця, року) після виникнення пошкодження або вихідного ураження головного мозку. Лікуючий лікар знає, як визначити, що сполука формули (I) або формули (II), яка тут описана, досягла терапевтично ефективного рівня, наприклад, за допомогою клінічного дослідження пацієнта або вимірювання рівнів лікарського засобу в крові або цереброспінальної рідини. Фахівець в даній галузі володіє здатністю визначення максимальної переносимої дози за допомогою фізичного дослідження з метою визначення наявності і тяжкості побічних ефектів, таких як нечітка мова, летаргія або порушення координації.

Крім того, даний винахід включає фармацевтичні композиції, що містять одну або більше сполук формули (I) і/або формули (II) з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт одну або більше з описаних тут сполук за винаходом, можна приготувати шляхом ретельного перемішування сполуки або сполук з фармацевтичним носієм згідно із звичайними методиками отримання фармацевтичних препаратів. Носій може мати широку різноманітні форми в залежності від необхідного способу введення (наприклад, орального, парентерального). Таким чином, для рідких оральних препаратів, таких як суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, смакові агенти, консерванти, стабілізатори, барвники і подібне; для твердих оральних препаратів, таких як порошки, капсули і таблетки, прийнятні носії і добавки включають крохмаль, цукор, розріджувачі, гранулюючі агенти, лубриканти, зв'язувальні, розпушувачі і подібне. Зверху твердих препаратів для орального прийому можна також нанести такі речовини, як цукор або ентérosолубільне покриття з метою регулювання основного місця абсорбції. Носії для препаратів парентерального введення звичайно містять стерильну воду, і можна додавати інші інгредієнти для підвищення розчинності або консервації. Су-

спензії, що вводяться шляхом ін'єкції або розчини можна також приготувати, використовуючи водні носії разом з прийнятними добавками.

Для отримання фармацевтичних композицій за даним винаходом одну або більше сполук за даним винаходом як активний інгредієнт ретельно змішують з фармацевтичним носієм згідно із звичайними методиками отримання фармацевтичних препаратів, вказаний носій може мати різноманітні форми в залежності від форми необхідного для введення препарату, наприклад, орального або парентерального, такого як внутрішньом'язове. При отриманні композицій у вигляді дозованої форми для орального прийому можна використовувати будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ. Таким чином, для рідких оральних препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії і добавки включають воду, гліколі, олії, спирти, смакові агенти, консерванти, барвники і подібне; для твердих оральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули, таблетки у вигляді капсул, желатинові капсули і таблетки, прийнятні носії і добавки включають крохмаль, цукор, розріджувачі гранулюючі агенти, лубриканти, зв'язувальні, розпушувачі і подібне. Через простоту введення таблетки і капсули представляють найбільш корисні дозовані форми для орального прийому, зрозуміло, що в цьому випадку застосовують тверді фармацевтичні носії. Якщо потрібно, на таблетки можна нанести покриття з цукру або ентérosолубільне покриття за стандартними методиками. Носій для парентеральних препаратів звичайно містить стерильну воду, хоч можна включати інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності або консервації. Можна також приготувати суспензії для ін'єкцій, в цьому випадку можна використовувати прийнятні рідкі носії, суспендуючі агенти і подібне. Згадувані тут фармацевтичні композиції містять деяку кількість активного інгредієнта, необхідну для доставки ефективної дози, яка описана вище, на стандартну дозу, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, чайну ложку і подібне. Згадувані тут фармацевтичні композиції, містять приблизно від 0,1 до 1000 мг на стандартну дозу, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку і подібне, і можуть застосовуватися при дозі приблизно від 0,01 до 200,0 мг/кг/день, переважно приблизно від 0,1 до 100 мг/кг/день, більш переважно приблизно від 0,5 до 50 мг/кг/день, більш переважно приблизно від 1,0 до 25,0 мг/кг/день або в будь-якому діапазоні всередині вказаних. Однак дозування можна варіювати в залежності від потреб пацієнтів, тяжкості підлягаючого лікуванню стану і використовуваної сполуки. Можна застосовувати щоденне введення або постперіодичне дозування.

Переважно, якщо ці композиції знаходяться у вигляді стандартної дозованої форми, вибраної з таких форм, як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні розчини або суспензії для парентерального введення, дозований аерозоль або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії для орального, парентерального, внутрішньоносового, під'язикового або

ректального введення або для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції. Альтернативно композицію можна представити у вигляді, прийнятному для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинну сіль активної сполуки, таку як сіль деканоат, можна адаптувати для забезпечення запасу препарату для внутрішньом'язової ін'єкції. Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, звичайними інгредієнтами таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, цукроза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат або смоли, і інші фармацевтичні розріджувачами, наприклад, водою, з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Називаючи ці попередні композиції гомогенними, вважають, що активний інгредієнт рівномірно диспергований по всій композиції, таким чином, що композицію можна легко поділити на рівно ефективні дозовані форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Ці тверді попередні композиції потім ділять на стандартні дозовані форми описаних вище типів, що містять від 0,01 приблизно до 1000 мг активного інгредієнта за даним винаходом. На таблетки або пілюлі з нової композиції можна нанести покриття або, по-іншому, скомбінувати їх для отримання дозованої форми, що забезпечує перевагу тривалої дії. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній і зовнішній дозовані компоненти, причому останній знаходиться у вигляді оболонки зверху першого. Два компоненти можуть бути поділені ентросолюбільним шаром, який служить для протидії руйнуванню в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту пройти незайманим в дванадцятипалу кишку або для затримки вивільнення. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можна використовувати різноманітні матеріали: матеріали, що включають ряд полімерних кислот, з такими матеріалами як шелаком, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можна включати нові композиції за даним винаходом, для орального введення або введення за допомогою ін'єкції, включають, водні розчини, сиропи з прийнятними смаковими агентами, водні або масляні суспензії і емульсії, що містять смакові агенти, з придатними в їжу оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісове масло, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії. Прийнятні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні і природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрій-карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон або желатин.

Спосіб лікування депресії, описаний у даному винаході, також можна здійснити, використовуючи фармацевтичну композицію, що включає будь-яку з визначених тут сполук і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може містити приблизно від 0,1 мг до 1000 мг, переважно від 50 до 500 мг, сполуки, і може знаходитися в будь-якій із форм, прийнятних для вибраного спо-

соби введення. Носії включають необхідні і інертні фармацевтичні наповнювачі, включаючи (але не обмежуючись цим) зв'язувальні, суспендуючі агенти, лубриканти, смакові агенти, підсолоджувачі, консерванти, барвники і покриття. Композиції, прийнятні для орального введення, включають тверді форми, такі як пілюлі, таблетки, таблетки у вигляді капсул, капсули (кожний вигляд включає препарати безпосереднього вивільнення, синхронного вивільнення і тривалого вивільнення), гранули і порошки, і рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії і суспензії. Форми, придатні для парентерального введення, включають стерильні розчини, емульсії і суспензії.

Сполуки за даним винаходом переважно можна вводити у вигляді єдиних денних доз, або можна вводити загальну денну дозу, поділивши її на дві, три або чотири дози на день. Крім того, сполуки за даним винаходом можна використовувати як форму для внутрішньосового введення за допомогою прийнятних внутрішньосових носіїв місцевого застосування або як трансдермальні шкірні пластири, добре відомі фахівцям в даній галузі. Звичайно, при трансдермальній системі доставки введення дози буде швидше безперервним, ніж періодичним, протягом всієї схеми прийому.

Наприклад, для орального введення у вигляді таблетки або капсули активний лікарський компонент можна об'єднати з нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм для орального прийому, таким як етанол, гліцерин, вода і подібні. Більш того якщо бажано або необхідно, можна також включити в суміш прийнятні зв'язувальні, лубриканти, розпушувачі і барвники. Прийнятні зв'язувальні включають (без обмеження) крохмаль, желатин, природний цукор, такий як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні і синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і подібні. Розпушувачі включають, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову смолу і подібні.

Рідкі форми містять прийнятні ароматизуючі суспендуючі або диспергуючі агенти, такі як синтетичні і природні камеді, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу і подібні. Для парентерального введення потрібні стерильні суспензії і розчини. Коли потрібне внутрішньовенне введення, застосовують ізотонічні препарати, які звичайно містять прийнятні консерванти.

Сполуки за даним винаходом можна вводити у вигляді будь-якої з описаних вище композицій і згідно зі схемами прийому доз, встановленими в даній галузі, коли б не було потрібне лікування депресії.

Денне дозування продуктів можна варіювати в широкому діапазоні від 0,01 до 200 мг/кг для дорослої людини на день. Для перорального прийому переважно отримують композиції у вигляді 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 мг активного інгредієнта для симптоматичного регулювання введення дози пацієнту, що приймає лікування. Ефективна кількість ліків звичайно дос-

тавляється при рівні доз приблизно від 0,01 мг/кг до 1500 мг/кг маси тіла на день. Переважний діапазон складає приблизно від 0,1 до 100,0 мг/кг маси тіла на день, більш переважно, приблизно від 0,5 мг/кг до 50 мг/кг, більш переважно, приблизно від 1,0 до 25,0 мг/кг маси тіла на день. Сполуки можна вводити за схемою від 1 до 4 разів на день.

Фахівцєві в даній галузі зрозуміло, що терапевтично ефективне дозування сполук за даним винаходом може включати дози, що повторяються протягом тривалої схеми лікування, яка дає клінічно значущі результати по профілактиці, інвертуванню, затримці або інгібуванню епілептогенезу.

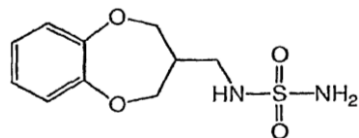
Фахівцєві в даній галузі зрозуміло, що *in vivo*, і *in vitro* випробування, використовуючи прийнятні відомі і загальноприйняті клітинні і/або тваринні моделі передбачають здатність досліджувальної сполуки лікувати або попереджати даний розлад. Крім того, фахівцєві в даній галузі зрозуміло, що клінічні випробування на людях, включаючи перші дослідження на людях діапазону доз і ефективності можна виконати на здорових пацієнтах і/або пацієнтах, страждаючих від даного розладу, згідно зі способами, добре відомими в клінічній і медичній практиці.

Визначення ефективних доз звичайно засноване на дослідженнях на тваринних моделях з подальшими клінічними дослідженнями на людях, при цьому керуються визначенням ефективних доз і протоколами введення, які значно знижують виникнення або тяжкість симптомів, на які націлений вплив, або станів у суб'єкта. Прийнятні в цьому відношенні моделі включають, наприклад, мишачі, щурячі, свинні, котячі моделі, моделі приматів (не людини) і інші загальноприйняті тваринні моделі, відомі в даній галузі. Альтернативно ефективні дози можна визначити, використовуючи *in vitro* моделі (наприклад, імунологічні і гістопатологічні дослідження). При використанні таких моделей звичайно потрібні тільки звичайні розрахунки і регулювання для визначення прийнятної концентрації і дози для введення терапевтично ефективної кількості біологічно активного агента(ів) (наприклад, кількості, яка при внутрішньоносовому, трансдермальному, внутрішньовенному або внутрішньом'язовому введенні ефективно виявляє необхідний відгук).

Наступні приклади приведені на допомогу розумінню винаходу і ніяким чином не призначені і не повинні тлумачитися як обмеження винаходу, викладеного в формулі винаходу, яка приведена далі.

Приклад 1

((3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метил)сульфамід (сполука № 3)



Катехін (5,09 г, 46,2 ммоль) і карбонат калію об'єднують в ацетонітрилі і нагрівають при температурі рефлюксу протягом однієї години. Додають

2-хлорметил-3-хлор-1-пропен (5,78 г, 46,2 ммоль) і продовжують взаємодію при температурі рефлюксу протягом 24 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Фільтрат випаровують і залишок розріджують водою і екстрагують діетиловим ефіром (3×). Об'єднаний органічний розчин сушать над MgSO_4 і концентрують. Хроматографія (2% етиловий ефір в гексані) дає 3-метилєн-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін у вигляді безбарвної олії.

МС (ESI): 163,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

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

3-Метилєн-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін (5,00 г, 30,8 ммоль) розчиняють в сухому ТГФ (100 мл). Додають при 0°C боран-ТГФ (1,0 М в ТГФ, 10,3 мл). Реакційну суміш перемішують при к. т. протягом 5 годин. Додають аміноссульфонову кислоту (6,97 г, 61,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при температурі рефлюксу протягом ночі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і додають водний гідроксид натрію (3,0 М, 100 мл). Розчин екстрагують етилацетатом (3×100 мл) Об'єднаний органічний розчин сушать над MgSO_4 . Розчин концентрують у вакуумі і очищують методом хроматографії (від 2% до 8% метанолу в дихлорметані), отримуючи (3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл) (метил)амін у вигляді безбарвної олії.

МС (ESI): 180,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

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

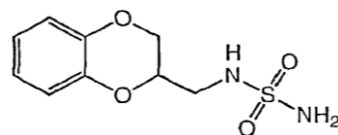
((3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]діоксепін-3-іл)метил)амін (2,90 г, 16,2 ммоль) і сульфамід (3,11 г, 32,4 ммоль) об'єднують в сухому діоксані (60 мл) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом ночі. Додають хлороформ і осад видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують методом хроматографії (від 2% до 8% ацетону в дихлорметані), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білуватої твердої речовини.

258,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

Приклад 2

N-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 1)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-2-ілметиламін (4,4 г, 26 ммоль) і сульфамід (5,1 г, 53 ммоль) об'єднують в 1,4-діоксані (100 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і невелику кількість твердої речовини відфільтровують і відкидають. Фільтрат випаровують у вакуумі і залишок очищують, використовують

чи колонку для флеш-хроматографії (ДХМ:метанол=10:1) і отримуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізують з ДХМ, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини,

т. пл.: 97,5-98,5°C.

Елементний аналіз:

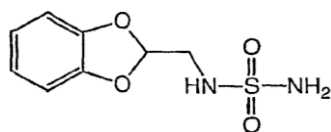
розрахунок: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13,

знайдено: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15.

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

Приклад 3

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



Катехін (10,26 г, 93,2 ммоль), метилат натрію (25% мас. в метанолі, 40,3 г, 186 ммоль) і метилдихлорацетат (13,3 г, 93,2 ммоль) об'єднують в сухому метанолі (100 мл). Розчин нагрівають при температурі рефлюксу протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють, додаючи концентровану соляну кислоту, і потім зменшують об'єм приблизно до 50 мл у вакуумі. Додають воду і суміш екстрагують діетиловим ефіром (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушать MgSO₄, концентрують до коричневої твердої речовини і хроматографують (2% етилацетат в гексані), отримуючи метиловий ефір бензо[1,3]діоксол-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної олії.

MC (ESI): 195,10 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,89 (ушир., 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) додають гідроксид амонію (29% у воді, 10 мл) і достатньо ацетонітрилу, щоб суміш була гомогенною (~5 мл). Розчин перемішують протягом години при кімнатній температурі і потім додають дистильовану воду. Амід бензо[1,3]діоксол-2-карбонової кислоти, що випав в осад у вигляді білої твердої речовини, збирають фільтруванням і використовують без додаткового очищення.

MC (ESI): 160,00 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, DMCO) δ: 7,99 (с, ушир., 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) розчиняють в тетрагідрофурані (ТГФ, 100 мл). Повільно додають до розчину при кімнатній температурі літіялюмінійгідрид (ЛАГ, 1М в ТГФ, 39,5 мл, 39,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додають дистильовану воду для розкладання надлишку ЛАГ. Додають водний гідроксид натрію (3,0 М, 100 мл) і розчин екстрагують етила-

цетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний розчин промивають водою і сушать над MgSO₄. Розчинник випаровують, отримуючи С-бензо[1,3]діоксол-2-ілметиламін у вигляді безбарвної олії.

MC (ESI): 152,1 (M+H⁺)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,87 (м, 4H), 6,09 (т, J=4 Гц, 1H), 3,13 (д, J=4 Гц, 2H).

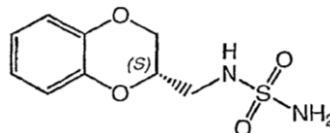
С-бензо[1,3]діоксол-2-ілметиламін (2,94 г, 19,4 ммоль) і сульфамід (3,74 г, 38,9 ммоль) об'єднують в сухому діоксані (50 мл) і розчин нагрівають при температурі рефлюксу протягом ночі. Реакційну суміш концентрують і залишок хроматографують (від 2% до 10% ацетону в дихлорметані), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

MC (ESI): 230,0 (M+H⁺).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 6,87 (м, 4H), 6,25 (т, J=4 Гц, 1H), 4,79 (ушир., 1H), 4,62 (ушир., 1H), 3,64 (д, J=4 Гц, 2H).

Приклад 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 4)



Катехін (13,2 г, 0,12 моль) і карбонат калію (16,6 г, 0,12 моль) перемішують в ДМФА (250 мл), додають (2R)-гліцидилтозилат (22,8 г, 0,10 моль) і реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 24 годин. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, розріджують крижаною водою (1 л) і екстрагують діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин промивають 3 рази 10% карбонатом калію, один раз водою, один раз насиченим розчином солі і випаровують у вакуумі, отримуючи білу тверду речовину, яку очищують методом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:метанол=50:1), отримуючи ((2S)-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метанол у вигляді твердої речовини.

Тверду речовину (13,3 г, 68 ммоль) розчиняють в піридині (85 мл), охолоджену до 0°C, додають пара-толуолсульфонілхлорид (13,0 г, 68 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розріджують діетиловим ефіром (1 л) і 1N HCl (1,2 л). Органічний шар відділяють і промивають 2 рази 1N HCl (500 мл), 4 рази водою (150 мл), один раз насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і випаровують у вакуумі, отримуючи білу тверду речовину, яку очищують методом колонкової флеш-хроматографії (Hept:EA=2:1), отримуючи (2S)-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметиловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Білу тверду речовину об'єднують з фталімідом калію (14,4 г, 78 ммоль) в ДМФА (250 мл) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури, виливають у енергійно перемішувану воду (1,5 л), і перемішують 30 хв. Білу тверду речовину відфільт-

тровують і тверду речовину промивають декілька разів водою, 2% NaOH і знову водою і сушать на повітрі, отримуючи (2S)-2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білої порошкової твердої речовини. Порошкоподібну білу тверду речовину об'єднують з гідрaziном (2,75 г, 86 ммоль) в EtOH (225 мл) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури, додають 1N HCl до pH 1,0 і перемішують протягом 15 хв. Білу тверду речовину відфільтровують і промивають свіжим EtOH (тверду речовину відкидають), фільтрат випаровують у вакуумі до твердої речовини, яку розподіляють між діетиловим ефіром і розбавленим водним NaOH. Розчин в діетиловому ефірі сушать (Na₂SO₄) і випаровують у вакуумі, отримуючи світло-жовту олію. Олію очищують методом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH=10:1), отримуючи олію. Частину олії (4,82 г, 29 ммоль) в 2-пропанолі (250 мл) обробляють 1N HCl (30 мл) і нагрівають на паровій бані до гомогенності і потім дають охолотитися до кімнатної температури. Через 3 години суміш охолоджують на льоду протягом 2 годин. Біла пластівчаста тверда речовина (відповідну HCl-сіль (2S)-C-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламіну) відфільтровують і потім знову перекристалізують з 2-пропанолу, отримуючи білу тверду речовину.

[α]_D=-69,6 (c=1,06, EtOH).

Білу тверду речовину розподіляють між ДХМ і розбавленим NaOH, ДХМ-фракцію сушать (Na₂SO₄) і випаровують у вакуумі, отримуючи (2S)-C-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламіну вигляді олії.

[α]_D=-57,8 (c=1,40, CHCl₃).

Олію (2,1 г, 12,7 ммоль) і сульфамід (2,44 г, 25,4 ммоль) кип'ятять із зворотним холодильником в діоксані (75 мл) протягом 2 годин і сирий продукт очищують методом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH=10:1), отримуючи білу тверду речовину, яку перекристалізують з ДХМ, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

Т. пл. 102-103°C;

[α]_D=-45,1° (c=1,05, M);

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 6,86 (м, 4H), 6,81 (ушир. 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).

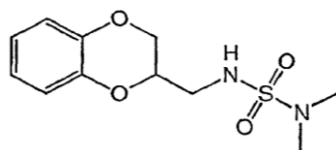
Елементний аналіз:

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

знайдено: С, 44,20; Н, 4,69; N, 11,40; S, 13,22.

Приклад 5

N-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-K',K'-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) об'єднують в ДМФА (10 мл) і охолоджують на бані з льодом, додають диметилсульфамойлхлорид (1,44 г, 10 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при безперервному охолодженні. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою і етилацетатний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і випаровують у вакуумі, отримуючи олію. Олію очищують, використовуючи колонку для флеш-хроматографії (етилацетат:гептан=1:1) і отримуючи білу тверду речовину, яку перекристалізують (етилацетат/гексан), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пластівчастої твердої речовини.

Т. пл. 76-78°C;

МС 273 (M⁺).

Елементний аналіз:

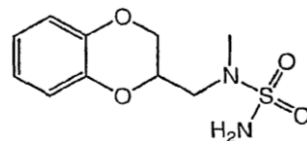
розрахунок: С, 48,52; Н, 5,92; N, 10,29; S, 11,78;

знайдено: С, 48,63; Н, 5,62; N, 10,20; S, 11,90.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,87 (м, 4H), 4,59 (ушир. 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 Гц, 1H), 3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 6H).

Приклад 6

N-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)-N-метилсульфамід (сполука № 7)



Рацемічний 2,3-дигідро-1,4-бенздіоксин-2-ілметиламін (825 мг, 5 ммоль) розчиняють в етилформіаті (15 мл), кип'ятять із зворотним холодильником протягом 30 хв і випаровують у вакуумі, отримуючи N-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)формамід у вигляді олії.

Олію в діетиловому ефірі (25 мл) обробляють 1M ЛАГ в ТГФ (9,0 мл, 9,0 ммоль) при 0°C і перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують на бані з льодом і гасять водою (0,50 мл) з подальшим доданням 3N NaOH (0,50 мл) і води (0,50 мл). Потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину відфільтровують і випаровують фільтрат у вакуумі, отримуючи залишок, який розподіляють між 1N HCl і діетиловим ефіром. Водну фазу підлюговують 1N NaOH і екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фазу сушать (MgSO₄) і випаровують у вакуумі, отримуючи (2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)метиламін у вигляді олії.

МС 180 (M⁺);

¹H ЯМР (CDCl₃) 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).

Олія (380 мг, 2,1 ммоль) і сульфамід (820 мг, 8,5 ммоль) об'єднують в діоксані (15 мл), кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1,5 години і випаровують у вакуумі, отримуючи сирий залишок.

Залишок очищують методом колонкової хроматографії (етилацетат/гептан=1:1) і отриману тверду речовину перекристалізують з суміші етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Т. пл. 97-98°C;

МС 257 (M^{-1}).

Елементний аналіз:

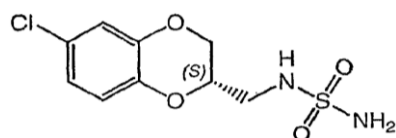
розрахунок: С, 46,50; Н, 5,46; N, 10,85; S, 12,41;

знайдено: С, 46,48; Н, 5,65; N, 10,90; S, 12,07.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 6,86 (м, 4H), 4,52 (ушир. 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-Хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 8)



Слідуючи методиці, описаній вище в прикладі 4, проводять взаємодію 4-хлоркатехолу, отримуючи суміш (2S)-C-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламіну і (2S)-C-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламіну (співвідношення ізомерів 6-хлор: 7-хлор становить приблизно 3:1 за даними ОФ ВТРХ).

Суміш розчиняють в 2-пропанолі (100 мл) і додають 1N HCl в діетиловому ефірі до досягнення pH 1,0. Сіль гідрохлорид, яка випадає в осад, відфільтровують (2,65 г) і перекристалізують з суміші метанол/ІРА, отримуючи білі кристали. Білі кристали розподіляють між ДХМ і розбавленим NaOH. ДХМ-фазу сушать і випаровують у вакуумі, отримуючи очищений (2S)-C-(6-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламін у вигляді олії.

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

Олію (7,75 ммоль) і сульфамід (1,50 г, 15,5 ммоль) об'єднують в діоксані (50 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2,0 годин, охолоджують до кімнатної температури і випаровують у вакуумі, отримуючи тверду речовину. Продукт очищують методом колонкової флеш-хроматографії, використовуючи суміш ДХМ/метанол=20:1 і отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС 277 (M^{-1});

$[\alpha]_D = -59,9^\circ$ ($c=1,11$ M).

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:

розрахунок: С, 38,78; Н, 3,98; N, 10,05;

знайдено: С, 38,80; Н, 3,67; N, 9,99.

Фільтрати кристалізації солі гідрохлориду, що утворилася в результаті (2S)-C-(6-хлор-2,3-

дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламіну, отриманої вище, виділяють (вміст ізомерів 6-хлор: 7-хлор становить приблизно 1:1) і випаровують у вакуумі, отримуючи тверду речовину, яку розподіляють між ДХМ (200 мл) і розбавленим NaOH (0,5 M, 50 мл). ДХМ-розчин промивають один раз насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи олію, яку очищують методом ВТРХ із поверненою фазою (10-50% АСН з 0,16% ТФО у воді з 0,20% ТФО), отримуючи в залишку (2S)-C-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)метиламін.

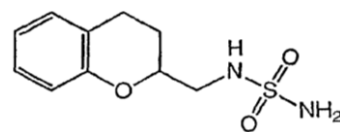
Залишок об'єднують з сульфамідом (0,90 г, 9,4 ммоль) в діоксані (25 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2,5 години, охолоджують до кімнатної температури і випаровують у вакуумі, отримуючи олію. Олію очищують методом колонкової флеш-хроматографії, використовуючи суміш ДХМ/метанол=10:1 і отримуючи (2S)-(-)-N-(7-хлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід у вигляді білої твердої речовини.

МС 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 ГОБТ (3,86 г, ммоль) об'єднують в ДХМ (40 мл) і ДМФА (10 мл). Додають диметиламінопропілетилкарбодіїмід (EDC, 4,84 г, 25 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Додають гідроксид амонію (2,26 мл, 33,4 ммоль) і перемішують реакційну суміш протягом 16 годин. Реакційну суміш розріджують ДХМ (50 мл) і водою (50 мл) і доводять pH суміші приблизно до pH 3,0 за допомогою 1N HCl. ДХМ-фазу відділяють і водну фазу двічі екстрагують ДХМ. Об'єднану ДХМ-фазу сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи олію, яку очищують методом колонкової флеш-хроматографії (етилацетат), отримуючи олію.

Олію (5,35 г, 30 ммоль) в ТГФ (90 мл) перемішують, додають в цей час 1M ЛАГ в ТГФ (36 мл, 36 ммоль) і потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш гасять водою, перемішують протягом 2 годин, розчин декантують, сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи С-хроман-2-ілметиламін у вигляді маслянистого аміну.

Маслянистий амін (1,63 г, 10 ммоль) і сульфамід (1,92 г, 20 ммоль) об'єднують в діоксані (50 мл) і доводять до кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджують і випаровують у вакуумі, отримуючи олію, яку очищують методом колонкової хроматографії (ДХМ:метанол=10:1), отримуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перекристалізують з су-

міші етилацетат/гексан, отримуючи хроман-2-ілметилсульфамід у вигляді білої твердої речовини.

Т. пл. 100-101°C;

МС 241 (M^{-1}).

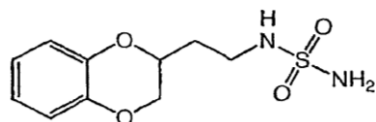
Елементний аналіз:

розрахунок: С, 49,57; Н, 5,82; N, 11,56; S, 13,23;

знайдено: С, 49,57; Н, 5,80; N, 11,75; S, 13,33.

Приклад 9

2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)етилсульфамід (сполука № 16)



Додають ціанід калію (2,05 г, 31,5 ммоль) до 2-бромметил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксину) (6,87 г, 30 ммоль) в ДМСО (90 мл) і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Потім реакційну суміш розріджують водою (250 мл) і двічі екстрагують діетиловим ефіром. Розчин в діетиловому ефірі промивають водою, потім двічі промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи 2-ціанметил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин) 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-Ціанметил-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин) розчиняють в ТГФ (50 мл), додають 1M NH_3 в ТГФ (80 мл, 80 ммоль) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин, потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. При охолодженні на бані з льодом додають 2N HCl до досягнення pH 1,0. Потім реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і випаровують у вакуумі, отримуючи олію. Олію розподіляють між 3N $NaOH$ і діетиловим ефіром і розчин в діетиловому ефірі промивають насиченим розчином солі, сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи сирий 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)етиламін.

MS ($M+H$) $^+$ 180.

Сирий 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-іл)етиламін в діоксані (100 мл) об'єднують з сульфамідом (3,0 г, 31 ммоль) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом 2 годин. Розчин охолоджують і випаровують у вакуумі, отримуючи помаранчеву тверду речовину, яку очищують методом колонкової хроматографії (ДХМ:MeOH=10:1), отримуючи білу тверду речовину. Тверду речовину прсєкрystalізують з ДХМ, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

МС (M^{-1}) 257;

Т. пл. 101-103°C (утоковена);

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 6,86 (м, 4H), 4,70 (м, 1H), 4,52 (с, 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 Гц, 2H).

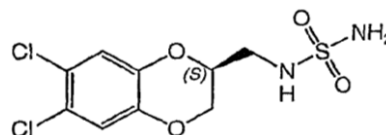
Елементний аналіз:

знайдено: С, 46,48; Н, 5,60; N, 10,81; S, 12,41;

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

Приклад 10

(2S)-(-)-N-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 29)



4,5-Дихлоркатехол (8,6 г, 48 ммоль) і карбонат калію (6,64 г, 48 ммоль) перемішують в ДМФА (200 мл). Додають (2R)-гліцидилтозилат (9,12 г, 40 ммоль) і реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім розріджують крижаною водою (600 мл) і екстрагують діетиловим ефіром (4 рази). Об'єднаний органічний розчин промивають 3 рази 10% карбонатом калію, двічі насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$) і випаровують у вакуумі, отримуючи в'язку олію (2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин)метанол.

Олію (2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин)метанол (6,4 г, 27 ммоль) розчиняють в піридині (50 мл) і охолоджують до 0°C. Потім додають пара-толуолсульфонілхлорид (5,2 г, 27 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розріджують діетиловим ефіром і 1N HCl (750 мл) і органічний шар відділяють і промивають 2 рази 1N HCl (250 мл), один раз водою (150 мл), двічі насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$) і випаровують у вакуумі, отримуючи світло-жовту тверду речовину (2S)-6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметиліловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти.

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-Дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметиліловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (8,0 г, 20,5 ммоль) об'єднують з фталімідом калію (6,1 г, 33 ммоль) в ДМФА (75 мл) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом 1 години, охолоджують до кімнатної температури, виливають в енергійно перемішувану воду (0,5 л) і потім перемішують 30 хв. Білу тверду речовину відфільтровують і промивають декілька разів водою, 2% $NaOH$ і знову водою і потім сушать на повітрі, отримуючи (2S)-2-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон (6,0 г, 80%) у вигляді білої порошкоподібної твердої речовини.

Білу порошкоподібну тверду речовину об'єднують з гіdraзином (1,06 г, 33 ммоль) в EtOH (80 мл) і нагрівають при температурі рефлюксу протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної тем-

пературі. Додають 1N HCl, доводячи pH реакційної суміші до pH 1,0 і потім реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Білу тверду речовину відфільтровують і промивають свіжим EtOH (тверду речовину відкидають), фільтрат випаровують у вакуумі, отримуючи тверду речовину, яку розподіляють між діетиловим ефіром і розбавленим водним NaOH. Розчин в діетиловому ефірі сушать (Na_2SO_4) і випаровують у вакуумі, отримуючи в'язку олію (2S)-2-амінометил-(6,7-дихлор-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин).

^1H ЯМР (CDCl_3) 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).

Частину олії (3,8 г, 16 ммоль) і сульфамід (3,1 г, 32,4 ммоль) кип'ятять із зворотним холодильником в діоксані (100 мл) протягом 2 годин і сирий продукт очищують методом колонкової флеш-хроматографії (ДХМ:MeOH=20:1), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку перекристалізують з суміші етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

МС [$\text{M}-\text{H}^-$ 311,0;

Т.пл. 119-121°C;

$[\alpha]_D^{25} = -53,4^\circ$ ($c=1,17$ M).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,91 (ушир. с, 1H), 6,68 (ушир. с, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,05 (дд, $J=6,5$, 11,5 Гц, 1H), 3,15 (м, 2H).

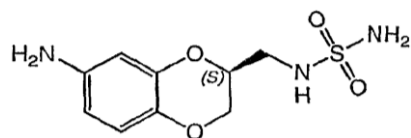
Елементний аналіз:

знайдено: C, 34,52; H, 3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24;

розрахунок: C, 34,64; H, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Приклад 11

(2S)-(-)-N-(7-аміно-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 36)



(2S)-(-)-N-(2,3-дигідро-7-нітробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (1,2 г, 4,15 ммоль) отримують з 4-нітрокатехолу згідно зі способом, описаним в прикладі 4. Потім (2S)-(-)-N-(2,3-дигідро-7-нітробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід об'єднують з 10% Pd/C в метанолі (120 мл) і струшують в атмосфері водню ($2,7 \text{ кг/см}^2 = 39 \text{ фунт/дюйм}^2$) при кімнатній температурі протягом 3 годин.

Тверді речовини відфільтровують і промивають 10% М в ДХМ і фільтрат випаровують у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт розчиняють в 0,2N HCl (25 мл), заморожують і ліофілізують, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пластівчастої твердої речовини, відповідної солі гідрохлориду.

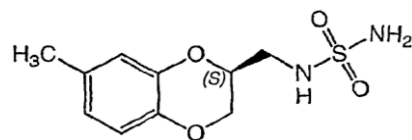
МС ($\text{M}+\text{H}^+$) 260;

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,2 (ушир. 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-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ілметил)сульфамід (сполука № 19)



Вказану в заголовку сполуку отримують згідно з методикою, описаною вище в прикладі 4, виходячи з 4-метилкатехолу і отримуючи білу тверду речовину, яку перекристалізують з суміші етилацетат/гексан, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

МС [$\text{M}-\text{H}^-$ 257;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,76 (м, 1H), 6,66 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,57 (ушир. 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:

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

знайдено: C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Приклад 13

In vivo дослідження кіндлінгу мигдалика

Розвиток кіндлінгу мигдалика є прийнятною моделлю епілептогенезу. (Amano K., Hamada K., Yagi K., Seino M. Antiepileptic effects of topiramate on amygdaloid kindling in rats. *Epilepsy Res.*, 1998 Jul; 31(2): 123-8; Barton M. E., White H.S. The effect of CGX-1007 and CI-1041, novel NMDA receptor antagonists, on kindling acquisition and expression. *Epilepsy Res.* 2004 Mar; 59(1): 1-12; Loscher W., Honack D., Rundfeldt J. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Pharmacol. Ther.* 1998 Feb; 284(2): 474-9; McNamara J. O. Analyses of molecular basis of kindling development. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995 June; 49(3): S175-8. Review.; Morimoto K., Katayama K., Inoue K., Sato K. Effects of competitive and noncompetitive NMDA receptor antagonists on kindling and LTP. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991 Dec.; 40(4): 893-9; Racine, R. J. 1972. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 32, 281-294). Кіндлінг-модель часткової епілепсії у щурів є загальноприйнятною моделлю епілептогенезу (McNamara J. O. Analyses of molecular basis of kindling development. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995 Jun.; 49(3): S175-8. Review).

Коротко кажучи, методика дослідження складається в наступному. Дорослих самців щурів Sprague-Dawley масою 250-300 г отримують від Charles River, Wilmington, MA. Всіх тварин розміщують в клітки з циклом світло:темрява 12:12 і вільним доступом до їжі (Prolab RMH 3000) і води, виключаючи час видалення з клітки для проведення експериментальних процедур. За тваринами доглядають згідно з рекомендаціями, детально

описаними в National Research. Council Publication, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», використовуючи обладнання з регульованою температурою за відсутності пестицидів. Кіндлінг-стимуляцію звичайно виконують між 9 і 14 годинами, уникаючи будь-яких циркадіанних варіацій.

Сполуку № 8 розтирають з невеликим об'ємом 0,5% метилцелюлози, впливають ультразвуком протягом 10 хв і доводять до кінцевого об'єму 0,5% метилцелюлозою. Сполуку № 8 вводять системно (внутрішньочеревинно) при об'ємі 0,04 мл/10 г маси тіла і всі тести проводять в попередньо певний час пікового ефекту через 0,5 години після внутрішньочеревинного введення.

Здатність сполуки № 8 блокувати вияв судом, викликаних кіндлінгом мигдалика визначають таким чином. Щурів анестезують коктейлем з кетаміну (120 мг/кг внутрішньочеревинно) і ксилазину (12 мг/кг внутрішньочеревинно). В асептичних умовах стереотаксично імплантують біполярний електрод (пластиковий, Roanoke, VA) в праву базолатеральну частину мигдалика (AP -2,2, ML -4,7, DV -8,7; Paxinos і Watson). Передньо-задні і бічні визначення проводять від брегми, тоді як дорсально-вентральне визначення проводять від поверхні черепа. Імплантують стерильні черепні гвинти (3-4) для індиферентного електрода порівняння. Електроди фіксують, використовуючи зубний цемент і акриловий матеріал. Потім закривають рану, використовуючи стерильні хірургічні затиски Michel 18/8 (Roboz, Gaithersburg, MD). Накладають на рану мазь на основі антибіотики неоміцину і кожному щурові вводять разову дозу пеніциліну (60000 IU внутрішньоім'язово, AgriLabs) перед поверненням в чисту клітку на один тиждень для післяопераційного відновлення.

Потім проводять кіндлінг мигдалика згідно з наступним протоколом. Після короткої акліматизації (<5 хв) в реєстраційній камері отримують записи базисних ЕЕГ (MP 100, Biopac Systems Inc., Goleta, CA). Потім щурів ділять випадковим чином на групи, що приймають носій (0,5% метилцелюлозу) або сполуки № 8 (75 мг/кг внутрішньочеревинно) (n=10 щурів в групі). У день експерименту вводять разову дозу сполуки № 8 або 0,5% метилцелюлози за 30 хв до кіндлінгу мигдалика (200 мкА протягом 2 сек). Для кожного щура в кожній лікувальній групі реєструють оцінку поведінкового нападу і тривалість AD. Оцінку поведінкового нападу роблять, використовуючи шкалу Расина; тобто, 0 = немає відгуку; стадія 1 = грумінг/гіперактивність; стадія 2 = кивання головою/тремор; стадія 3 = односторонній клонус передніх кінцівок; стадія 4 = клонус з підйомом на задні лапи; і стадія 5 = генералізований тонічний-клонічний напад з підйомом на задні лапи і падінням (Racine, 1972). Активність після розряду (AD) реєструють у вигляді числових оцінок протягом 180 сек після стимулюючого навчання і вимірюють тривалість первинної AD. Щурів вважають повністю стимульованими, коли вони демонструють п'ять послідовних генералізованих нападів стадії 4 або 5. Щоденні стимуляції продовжують у всіх трьох групах протягом 13 послідовних днів доти, поки щури в групі з прийомом носія не будуть пов-

ністю збуджені (тобто, п'ять послідовних нападів стадії 4 або 5). У цей момент всім щурам дають однотижневий період без стимуляції і лікарського засобу; після якого їх знову стимулюють за відсутності лікарського засобу, застосовуючи той же подразник, що і на фазі накопичення збудження (тобто, дні 1-13). Щурів, що приймають сполуки № 8, згодом стимулюють один раз на день до досягнення ними повністю збудженого стану.

Післярозрядова (AD) тривалість в обох групах, що приймають носій і сполук № 8, демонструє прогресуюче підвищення протягом фази накопичення збудження. Статистичної різниці між лікувальними групами не спостерігається.

Сполука № 8 попереджує накопичення повного генералізованого стимульованого нападу. Цей висновок оснований на виявленні, що оцінка нападу після завершення періоду без лікарського засобу і без подразника для щурів в групі, що приймала сполуку № 8, залишається істотно меншою, ніж для щурів в групі, що приймала носій («сполуку № 8» = $1,4 \pm 0,40$ в порівнянні з «носієм» = $4,6 \pm 0,24$). Крім того, при стимуляції за відсутності лікарського засобу оцінка нападу для щурів в групі, що приймала сполуку № 8, підвищується паралельно з оцінкою, що спостерігається для щурів, що приймали носій - підкріплюючи висновок, що сполука № 8 сповільнює накопичення збудження на декілька днів.

Результати цього дослідження демонструють, що сполука № 8 володіє здатністю модифікувати розвиток кіндлінгу на моделі часткової епілепсії у щурів при кіндлінгу мигдалика. Ці результати узгоджуються з висновком, що сполука № 8 володіє ефектами, що модифікують захворювання. Цей висновок оснований на виявленні, що оцінка нападу після завершення періоду без лікарського засобу і без стимуляції щурів в групі, яка приймала сполуку № 8, залишається істотно меншою, ніж для щурів у групі, яка приймала носій. Крім того, при підведенні підсумку протоколу стимуляції за відсутності лікарського засобу оцінка нападів прогресує паралельно з величиною для групи, яка приймає носій.

Виявлення, що оцінка нападу, але не післярозрядова тривалість (ADD), в групі з прийомом сполуки через тиждень відпочинку без подразника і без лікарського засобу помітно нижча, ніж оцінка в групі з прийомом носія, передбачає, що сполука № 8 попереджує накопичення вторинно генералізованого нападу, але не фокального нападу.

Приклад 14

У специфічному варіанті композиції для перорального прийому 100 мг сполуки № 8, отриманої як в прикладі 7, готують у вигляді препарату з досить дрібнодисперсною лактозою, забезпечуючи загальну кількість від 580 до 590 мг для заповнення твердої желатинової капсули розміру 0.

При тому, що в попередньому описі пояснюються принципи даного винаходу разом з прикладами, приведеними для ілюстрації, зрозуміло, що здійснення винаходу на практиці охоплює всі звичайні варіації, адаптацію і/або модифікації, які входять в галузь наступної далі формули винаходу, і їх еквіваленти.

