



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77329 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/4985

A61K 31/53

A61P 25/00

A61P 25/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СИНЕРГІЧНА КОМБІНАЦІЯ АЛЬФА-2-ДЕЛЬТА ЛІГАНДУ І PDEV ІНГІБІТОРА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ БОЛЮ

1

2

(21) а200501347

(22) 04.08.2003

(24) 15.11.2006

(86) РСТ/IB2003/003476, 04.08.2003

(31) 0219024.7

(32) 15.08.2002

(33) GB

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Філд Марк Джон, GB, Уільямс Річард Гріффіт, GB

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) EP 1129706 A, 2001-09-05

WO 02 085839 A, 2002-10-31

(57) 1. Комбінація, яка містить синергічне співвідношення альфа-2-дельта ліганду та PDEV інгібітора або фармацевтично прийнятої солі або сольвату будь-якої із сполук.

2. Комбінація за п.1, в якій альфа-2-дельта ліганд є вибраним з габапентину, прегабаліну, [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти, 3-(1-амінометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону та С-[1-(1Н-тетразол-5-ілметил)циклогептил]метиламіну, (3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти, (3S,5R)-3-амінометил-5-метилоктанової кислоти, (3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанової кислоти, (3S,5R)-3-аміно-5-метилнонанової кислоти та (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти, або фармацевтично прийнятої солі або сольвату будь-якої із сполук.

3. Комбінація за п.1 або 2, в якій альфа-2-дельта лігандом є габапентин або його фармацевтично прийнята сіль або сольват.

4. Комбінація за п.1 або 2, в якій альфа-2-дельта лігандом є прегабалін або його фармацевтично прийнята сіль або сольват.

5. Комбінація за будь-яким з пп.1-4, в якій PDEV інгібітор є вибраним з:

5-[5-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону (силденафіл);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)піразино-[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]індол-1,4-діону (тадалафіл, IC-351);

2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону (варденафіл);

5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)пиридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксіетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону;

5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-пиридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-a]піримідин-7-ону; та

1-(6-етоксид-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-пиридилсульфоніл)-4-етилпіперазину;

або їх фармацевтично прийнятої солі або сольвату.

6. Комбінація за будь-яким з пп.1-5, в якій PDEV інгібітором є силденафіл або його фармацевтично прийнята сіль або сольват.

7. Комбінація за будь-яким з пп.1-5, в якій PDEV інгібітором є варденафіл або його фармацевтично прийнята сіль або сольват.

8. Комбінація за будь-яким з пп.1-5, в якій PDEV інгібітором є тадалафіл або його фармацевтично прийнята сіль або сольват.

9. Комбінація за будь-яким з пп.1-8 для куративного, профілактичного або паліативного лікування болю.

10. Комбінація за п.9, в якій болем є нейропатичний біль.

11. Застосування комбінації згідно з будь-яким з пп.1-8 у виробництві медикаменту для куративного, профілактичного або паліативного лікування болю.

12. Застосування за п.11, в якому болем є нейропатичний біль.

(13) C2

(11) 77329

(19) UA

13. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість комбінації за будь-яким з пп.1-8 разом з придатним ексципієнтом або носієм.

14. Синергічна комбінація для введення людині, яка містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, у ваговому співвідношенні компонентів комбінації від 1:1 до 10:1 ваг.ч., який відповідає інтервалу синергічної комбінації, на моделі щурів з

CCI, викликаною статичною алодинією.

15. Синергічна комбінація для введення людині, яка містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати за будь-яким з пп.1-8, причому інтервали доз альфа-2-дельта ліганду та PDEV інгібітора відповідають синергічному інтервалу доз від 1-10 мг/кг до 0,1-1 мг/кг відповідно, на моделі щурів з CCI, викликаною статичною алодинією.

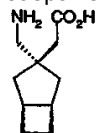
Винахід стосується комбінацій альфа-2-дельта ліганда та cGMP PDEV ("PDEV") інгібітора, зокрема комбінацій, які проявляють синергічний ефект, особливо для куративного, профілактичного або паліативного лікування болю та взаємопов'язаних захворювань.

Альфа-2-дельта ліганди можна визначити як сполуки, які селективно заміщують ^3H -габাপентин з мембран клітин мозку свиней, демонструючи високу афінну взаємодію з альфа-2-дельта ($\alpha_2\delta$) субодиницею кальцієвих каналів, що регулюються різницею потенціалів. Альфа-2-дельта ліганди також включають сполуки, які не заміщують ^3H -габাপентин, але структурно подібні до сполук, які це роблять, які, як можна очікувати, зв'язують альфа-2-дельта у сайті, що деякою мірою відрізняється місцезнаходженням, на відміну від ^3H -габাপентину, або можуть зв'язувати альфа-2-дельта мозку людини, але не альфа-2-дельта свині. Вони також можуть бути відомі як GABA аналоги.

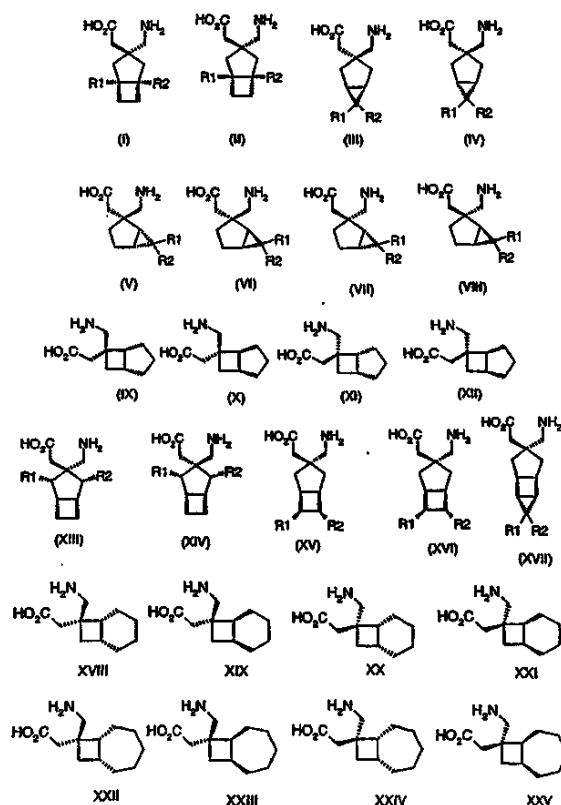
Альфа-2-дельта ліганди були описані для ряду призначень. Найбільш відомий альфа-2-дельта ліганд, габাপентин (NEURONTIN®), 1-(амінометил)-циклогексаноїтова кислота, спочатку був описаний в патентній літературі, в родині патентів, яка включала [патент US 4024175]. Сполуку було апробовано для лікування епілепсії та невропатичного болю.

Другий альфа-2-дельта ліганд, прегабалін, (S)-(+)-4-аміно-3-(2-метилпропіл)бутанова кислота, [описаний в Європейській патентній заявці з номером публікації EP 641330] як анти-конвульсант, придатний для лікування епілепсії, та в [EP 0934061] для лікування болю.

Крім того, [WO 01/28978] описує серію альфа-2-дельта лігандів, зокрема, (1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтову кислоту, зображену нижче:

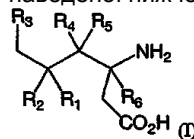


Зовсім недавно [в міжнародній патентній заявці РСТ/IB02/01146 (що не була опублікована на дату пріоритету даної заявки), яка опублікована під номером WO02/085839], було опубліковано серію альфа-2-дельта лігандів наступних формул:



де R^1 та R^2 кожний незалежно вибраний з Н, лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, циклоалкілу з 3-6 атомами вуглецю, фенілу та бензилу, за умови, що, за винятком випадку трициклооктанової сполуки формули (XVII), R^1 і R^2 не є одночасно воднем; для застосування при лікуванні ряду симптомів, включаючи біль.

[В міжнародній патентній заявці РСТ/IB03/00976], що не опублікована на дату подання цієї заявки, описуються сполуки формули, наведеної нижче:



в якій R^1 означає водень або ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкіл, необов'язково заміщений від одного до п'яти разів атомами фтору;

R^2 означає водень або ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкіл, необов'язково заміщений від одного до п'яти разів атомами фтору; або

R^1 і R^2 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3 - 6-членне циклоалкільне кільце;

R^3 означає (C_1 - C_6)алкіл, (C_3 - C_6)циклоалкіл, (C_3 - C_6)циклоалкіл-(C_1 - C_3)алкіл, феніл, феніл-(C_1 - C_3)алкіл, піридил, піридил-(C_1 - C_3)алкіл, феніл-N(H)-, або піридил-N(H)-, де кожний з вищезгаданих алкільних залишків може бути необов'язково заміщений від одного до п'яти разів атомами фтору, переважно, від нуля до трьох разів, і де згаданий феніл і згаданий піридин, і фенільні та піридинські залишки згаданого феніл-(C_1 - C_3)алкілу та згаданого піридил-(C_1 - C_3)алкілу, відповідно, можуть бути необов'язково заміщені від одного до трьох разів замісниками, переважно, від нуля до двох разів замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, аміно, нітро, ціано, (C_1 - C_3)алкіламіно, (C_1 - C_3)алкілу, необов'язково заміщеного від одного до трьох разів атомами фтору;

R^4 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл, необов'язково заміщений від одного до п'яти разів атомами фтору;

R^5 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл, необов'язково заміщений від одного до п'яти разів атомами фтору; і

R^6 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Інгібітори ферменту циклічної гуанозин 3',5'-монофосфат фосфодіестерази типу п'ять (сGMP PDEV) («PDEV інгібітори») можуть бути охарактеризовані сполуками з високою афінністю та селективністю до PDEV ферменту з невеликою афінністю або її відсутністю до інших ізоформ фосфодіестераз, і вони були описані як такі, що придатні для лікування ряду захворювань. Зокрема, силденафіл (5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он) (VIAGRA®) описували як препарат для лікування ряду серцево-судинних захворювань, а також було доведено його успіх як першого орального засобу для ефективного лікування чоловічої еректильної дисфункції (MED). Застосування PDEV інгібіторів для лікування нейропатії було описано [в Європейській патентній заявці №EP1129706 та WO 01/26659]. Анальгетичні ефекти силденафілу нещодавно були описані [Jain та ін., Brain Research, 909, 170-178 (2001); Asomoza-Espinoza та ін., Eur. J. Pharm., 418, 195-200 (2001); та Mixcoatl-Zecutal та ін., Eur. J. Pharm., 400, 81-87 (2001)].

На даний час виявлено, що комбінована терапія за допомогою альфа-2-дельта ліганда та PDEV інгібітора приводить до неочікуваного покращення при лікуванні болю. При одночасному, послідовному або окремому прийомі альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор взаємодіють синергічно для усунення болю. Неочікуваний синергізм дозволяє зменшувати необхідну дозу кожної сполуки, що приводить до зменшення побічних ефектів та покращенню клінічної ефективності сполук і лікування.

Відповідно, в першому аспекті винахід стосується комбінованого продукту, який містить альфа-2-дельта ліганд, за винятком прегабаліну та габапентину, та PDEV інгібітор. Альтернативно, вина-

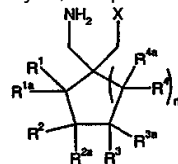
хід може також включати сполуки (i)-(xxv) згідно з [PCT/IB02/01146].

Як альтернатива або подальший аспект, винахід стосується синергічного комбінованого продукту, що містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор.

Прикладами альфа-2-дельта лігандів для використання в даному винаході є сполуки, що загально або конкретно розкриті [в патенті US 4024175], зокрема, габапентин, [в EP641330], зокрема, прегабалін, [патенті US 5563175, міжнародних заявках WO 97/33858, WO 97/33859, WO 99/31057, WO 99/31074, WO 97/29101, WO 02/085839], зокрема, [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтова кислота, [WO 99/31075], зокрема, 3-(1-амінометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он та С-[1-(1Н-тетразол-5-ілметил)циклогептил]метиламін, [WO 99/21824], зокрема (3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтова кислота, [WO 01/90052, WO 01/28978], зокрема (1 α ,3 α ,5 α)-(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтова кислота, [EP0641330, WO 98/17627, WO 00/076958], зокрема, (3S,5R)-3-амінометил-5-метилоктанова кислота, [PCT/IB03/00976], зокрема, (3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанова кислота, (3S,5R)-3-аміно-5-метилнонанова кислота та (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанова кислота, [EP1178034, EP1201240, WO 99/31074, WO 03/000642, WO 02/22568, WO 02/30871, WO 02/30881, WO 02/100392, WO 02/100347, WO 02/42414, WO 02/32736 та WO 02/28881], та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати, всі джерела включені сюди як посилання.

Переважні альфа-2-дельта ліганди згідно з даним винаходом включають: габапентин, прегабалін, [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтову кислоту, 3-(1-амінометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он та С-[1-(1Н-тетразол-5-ілметил)циклогептил]метиламін, (3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтову кислоту, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтову кислоту, (3S,5R)-3-амінометил-5-метилоктанову кислоту, (3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанову кислоту, (3S,5R)-3-аміно-5-метилнонанову кислоту та (3S,5R)-3-аміно-5-метилоктанову кислоту.

Придатними циклічними альфа-2-дельта лігандами згідно з даним винаходом можуть бути сполуки, зображені наступною формулою (I):



(I)

в якій X означає карбонову кислоту або біоізо-стер карбонової кислот;

n дорівнює 0,1 або 2; і

R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 та R^{4a} є незалежно вибраними з H та C_1 - C_6 алкілу, або

R^1 та R^2 або R^2 та R^3 , взяті разом, утворюють C_3 - C_7 циклоалкільне кільце, яке є

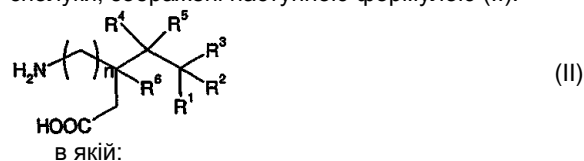
необов'язково заміщеним одним або двома замісниками, вибраними C_1 - C_6 алкілу,

або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

В формулі (I) придатним є, коли R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, а R^2 і R^3 незалежно вибрані з H та метилу, або R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} і R^{4a} означають H, а R^1 і R^2 або R^2 і R^3 , взяті разом, утворюють C_3 - C_7 циклоалкільне кільце, яке є необов'язково заміщеним одним або двома метильними замісниками. Придатний біоізомер карбонової кислоти вибраний з тетразолілу та оксадіазолонілу. X переважно означає карбонову кислоту.

В формулі (I) R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} переважно означають H, а R^2 і R^3 незалежно вибрані з H та метилу, або R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} та R^{4a} означають H, а R^1 і R^2 або R^2 і R^3 , взяті разом, утворюють C_4 - C_5 циклоалкільне кільце, або, коли n дорівнює 0, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, а R^2 і R^3 утворюють циклопентильне кільце, або, коли n дорівнює 1, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, а R^2 і R^3 обидва означають метил, або R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, а R^2 і R^3 утворюють циклобутильне кільце, або, коли n дорівнює 2, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, або, n дорівнює 0, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 та R^{4a} означають H, а R^2 і R^3 утворюють циклопентильне кільце.

Придатними ациклічними альфа-2-дельта лігандами згідно з даним винаходом можуть бути сполуки, зображені наступною формулою (II):



n дорівнює 0 або 1, R^1 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл; R^2 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл; R^3 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл; R^4 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл; R^5 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл і R^2 означає водень або (C_1 - C_6)алкіл, або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Згідно з формулою (II), придатним є, коли R^1 означає C_1 - C_6 алкіл, R^2 означає метил, R^3 - R^6 означають водень, а n дорівнює 0 або 1. Більш придатним є, коли R^1 означає метил, етил, н-пропіл або н-бутил, R^2 означає метил, R^3 - R^6 означають водень, а n дорівнює 0 або 1. Коли R^2 означає метил, R^3 - R^6 означають водень, а n дорівнює 0, R^1 означає, відповідно, етил, н-пропіл або н-бутил. Коли R^2 означає метил, R^3 - R^6 означають водень, а n дорівнює 1, R^1 означає, відповідно, метил або н-пропіл. Сполуки формули (II) придатним чином знаходяться в 3S,5R конфігурації.

Прикладами PDEV інгібіторів для використання в даному винаході є: піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в EP-A-0463756]; піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в EP-A-0526004]; піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 93/06104]; ізомерні піразоло[3,4-d]піримідин-4-они, що [описані в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 93/07149]; хіназолін-4-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 93/12095]; піридо[3,2-d]піримідин-4-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 94/05661]; пурин-6-они, які [описані в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 94/00453]; піра-

зола[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 98/49166]; піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 99/54333]; піразоло[4,3-d]піримідин-4-они, що розкриті [в EP-A-0995751]; піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 00/24745]; піразоло[4,3-d]піримідин-4-они, що розкриті [в EP-A-0995750]; гексагідропіразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діони, які описані [в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 95/19978]; імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинони, що розкриті [в EP-A-1092719 та в опублікованій міжнародній заявці WO 99/24433] та біциклічні сполуки, що описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 93/07124], усі з яких включені тут як посилання.

Інші приклади придатних PDEV інгібіторів для використання в цьому винаході включають: піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 01/27112]; піразоло[4,3-d]піримідин-7-они, які описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 01/27113]; сполуки, що розкриті [в EP-A-1092718], та сполуки, які описані [в EP-A-1092719]; трициклічні сполуки, що розкриті [в EP-A-1241170]; алкілсульфонові сполуки, які описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 02/074774]; сполуки, які описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 02/072586]; сполуки, які описані [в опублікованій міжнародній заявці WO 02/079203] та сполуки, що розкриті [в WO 02/074312], усі з яких включені тут як посилання.

Кім того, подальші приклади придатних PDEV інгібіторів для використання в даному винаході включають: похідні карболіну, що описані [в WO 03/000691, WO 02/098875, WO 02/064591, WO 02/064590 та WO 01/08688], похідні піразино[1',2':1,6]піридо[3,4-b]індол-1,4-діону, що описані [в WO 02/098877], тетрациклічні сполуки, що описані [в WO 02/098428], сполуки, описані [в WO 02/088123 та WO 02/00656], конденсовані похідні піразиндіону, що описані [в WO 0238563 та WO 02/000657], похідні індолу, що описані [в WO 02/36593], конденсовані похідні піріндолу, що описані [в WO 02/28865 та WO 02/28859], похідні гексапдротразино[1',2':1,6]піридо[3,4-b]індол-1,4-діону, що описані [в WO 02/28858 та WO 01/94345], конденсовані гетероциклічні похідні, які описані [в WO02/10166], інгібітори циклічної GMP специфічної фосфодіестерази, які описані [в WO 02/00658], тетрациклічні дикетопіперазинові сполуки, що описані [в WO 01/94347], та сполуки, описані [в заявці WO 02/19213], усі з яких включені тут як посилання.

Крім того, інші PDEV інгібітори, що придатні для використання в зв'язку з цим винаходом, включають: 4-бром-5-(піридилметиламіно)-6-[3-(4-хлорофеніл)пропокси]-3(2H)піридазинон; мононатрієву сіль 1-[4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-6-хлор-2-хінозолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти; (+)-ціс-5,6а,7,9,9а-гексагідро-2-[4-(трифторметил)фенілметил-5-метилциклопент-4,5]імідазо[2,1-b]пурин-4(3H)он; фуразолоциллін; ціс-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагідродіциклопент[4,5]імідазо[2,1-b]пурин-4-он; 3-

ацетил-1-(2-хлорбензил-2-пропіліндол-6-карбоксилат; 3-ацетил-1-(2-хлоробензил)пропіліндол-6-карбоксилат; 4-бром-5-(3-піридилметиламіно)-6-(3-(4-хлорфеніл)пропокси)-3(2H)піридазинон; 1-метил-5-(5-морфоліноацетил-2-н-пропоксибеніл)-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-с]піримідин-7-он; мононатрієву сіль 1-[4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-6-хлор-2-хіназолініл]-4-піперидинкарбонової кислоти; Pharmaprojects №4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects №5051 (Bayer); Pharmaprojects №5064 [Kyowa Hakko; див. WO 96/26940]; Pharmaprojects №5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); [E-8010 та E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 та FR226807 (Fujisawa) та SCH-51866].

Переважні PDEV інгібітори для використання згідно з винаходом включають:

(i) 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперидинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-с]піримідин-7-он (силденафіл) також відомий як 1-[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин [див. EP-A-0463756];

(ii) 5-(2-етокси-5-морфоліноацетилфеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. EP-A-0526004];

(iii) 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-н-пропоксибеніл]-2-(піридин-2-іл)метил-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-а]піримідин-7-он [див. WO 98/49166];

(iv) 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл]-2-(піридин-2-іл)метил-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-с]піримідин-7-он [див. WO 99/54333];

(v) (+)-3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-(2-метокси-1(R)-метилетокси)-піридин-3-іл]-2-метил-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он, також відомий як 3-ети л-5-[4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл]-2-[[1(R)-2-метокси-1-метилетил]окси]піридин-3-іл]-2-метил-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. WO 99/54333];

(vi) 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он, також відомий як 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазин [див. WO 01/27113, Приклад 8];

(vii) 5-[2-ізо-бутокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. WO 01/27113, Приклад 15];

(viii) 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-феніл-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. WO 01/27113, Приклад 66];

(ix) 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-ізопропіл-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. WO 01/27112, Приклад 124];

(x) 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7H-

піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [див. WO 01/27112, Приклад 132];

(xi) (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл, IC-351, Cialis®), тобто, сполука Прикладів 78 та 95 опублікованої [міжнародної заявки WO 95/19978], а також сполуки Прикладів 1, 3, 7 та 8;

(xii) 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3H-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он (варденафіл), також відомий як 1-[[3-(3,4-дигідро-5-метил-4-оксо-7-пропілімідазо[5,1-f]-ас-тріазин-2-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-етилпіперазин, тобто, сполука Прикладів 20, 19, 337 та 336 опублікованої [міжнародної заявки WO 99/24433];

(xiii) піразоло[4,3-фіримідин-4-они, описані [в WO 00/27848], зокрема, N-[[3-(4,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл)-4-пропоксибеніл]-сульфоніл]-1-метил-2-піролідинпропанамід [DA-8159 (Приклад 68 WO 00/27848)];

(xiv) сполука Прикладу 11 опублікованої [міжнародної заявки WO 93/07124];

(xv) 4-(4-хлоробензил)аміно-6,7,8-триметоксихіназолін; та

(xvi) 7,8-дигідро-8-оксо-6-[2-пропоксибеніл]-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-фторфеніл)метил]-7,8-дигідро-8-оксо-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-6-іл]-4-пропоксибеніл]карбоксамід;

(xviii) 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7H-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он; та

(xix) 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-фіримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл]-4-етилпіперазин;

та їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Придатність будь-якого конкретного PDEV інгібітора може бути легко визначена шляхом оцінки його ефективності та селективності з використанням літературних методик, та наступною оцінкою його токсичності, усмоктування, метаболізму, фармакокінетики і т.ін. у відповідності із стандартною фармацевтичною практикою.

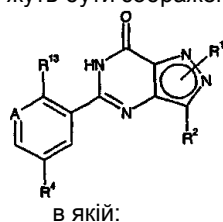
Переважно, PDEV інгібітори мають IC₅₀ не менше, ніж 100 наномолів, більш переважно, не менше, ніж 50 наномолів, ще більш переважно, не менше, ніж 10 наномолів.

Значення IC₅₀ для PDEV інгібіторів можуть бути визначені з використанням PDE5 досліджень, описаних нижче.

Переважно PDEV інгібітори, використовувані у фармацевтичних комбінаціях згідно з представленим винаходом, є селективними по відношенню до ферменту PDEV. Переважно вони мають більшу, ніж у 100 разів селективність по відношенню до PDEV у порівнянні з PDE3, більш переважно, більшу ніж у 300 разів. Більш переважно PDEV інгібітор має селективність у порівнянні як з PDE3, так і з PDE4, більшу ніж 100, більш переважно більшу, ніж 300. Співвідношення селективності може бути легко визначене фахівцем. Значення IC₅₀ для PDE3 і PDE4 ферментів може бути визначене з використанням визнаних в літературі методик,

[див. S A Ballard та ін., Journal of Urology, 1998, т.159, стор.2164-2171], та так, як більш детально описано нижче.

Придатні PDEV інгібітори даного винаходу можуть бути зображені наступною формулою (III):



(III)

в якій:

A означає CH або N;

R¹ означає H, C₁-C₆ алкіл, C₃-C₆ алкеніл, C₃-C₆ циклоалкіл, C₃-C₆ циклоалкеніл або C₁-C₃ перфторалкіл, де згадана алкільна група може бути з розгалуженим або лінійним ланцюгом, і де згадана алкільна, алкенільна, циклоалкільна або перфторалкільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з: гідрокси, C₁-C₄ алкокси; C₃-C₆ циклоалкілу; C₁-C₃ перфторалкілу; феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з C₁-C₃ алкілу, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галоалкілу або C₁-C₄ галоалкокси, де згадані галоалкільна та галоалкоксигрупи містять один або декілька атомів галогену, галоген, CN, NO₂, NHR¹¹, NHSO₂R¹², SO₂R¹², SO₂NHR¹¹, COR¹¹, CO₂R¹¹, де R¹¹ означає H, C₁-C₄ алкіл, C₂-C₄ алкеніл, C₁-C₄ алканоліл, C₁-C₄ галоалкіл або C₁-C₄ галоалкокси і де R¹² означає C₁-C₄ алкіл, C₂-C₄ алкеніл, C₁-C₄ алканоліл, C₁-C₄ галоалкіл або C₁-C₄ галоалкокси; NR⁷R⁸, CoNR⁷R⁸ або NR⁷COR¹¹, де R⁷ та R⁸ кожний незалежно вибраний з H, C₁-C₄ алкілу, C₂-C₄ алкенілу, C₁-C₄ алкокси, CO₂R⁹, SO₂R⁹, де згадані алкільна, алкенільна або алкокси групи є необов'язково заміщеними NR⁵R⁶, C₁-C₄ галоалкілом або C₁-C₄ галоалкокси і де R⁹ означає H, гідрокси C₂-C₃ алкіл, C₁-C₄ алканоліл або C₁-C₄ алкіл, що є необов'язково заміщеним фенілом, причому згадана фенільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного C₁-C₄ галоалкілом або C₁-C₄ галоалкокси, C₁-C₄ алкокси, галогену, CN, NO₂, NHR¹¹, NHSO₂R¹², SO₂R¹², SO₂NHR¹¹, COR¹¹ або CO₂R¹¹; Het¹; Het² або Het³; або R¹ означає Het⁴ або феніл, де згадана фенільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C₁-C₄ алкілу, C₂-C₄ алкенілу, C₁-C₄ алкокси, галогену, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, NHR¹¹, NHSO₂R¹², SO₂R¹², SO₂NHR¹¹, COR¹¹, CO₂R¹¹;

R² означає H, C₁-C₆ алкіл, C₃-C₆ алкеніл або (CH₂)_n(C₃-C₆ циклоалкіл), де n означає 0, 1 або 2 і де згадана алкільна або алкенільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома атомами фтору;

R¹³ означає OR³ або NR⁵R⁶;

R³ означає C₁-C₆ алкіл, C₃-C₆ алкеніл, C₃-C₆ алкініл, C₃-C₇ циклоалкіл, C₁-C₆ перфторалкіл або (C₃-C₆ циклоалкіл)C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з C₃-C₅ циклоалкілу, гідрокси, C₁-C₄ алкокси, C₃-C₆ алкенілу, C₃-C₆ алкінілу, бензилокси, NR⁵R⁶, фенілу, Het¹, Het², Het³ або Het⁴, причому C₁-C₆ алкільна та C₁-C₄ алкокси групи можуть необов'язково

закінчуватися галоалкільною групою, такою як CF₃; C₃-C₆ циклоалкіл; Het¹, Het², Het³ або Het⁴;

R⁴ означає C₁-C₄ алкіл, необов'язково заміщений OH, NR⁵R⁶, CN, CONR⁵R⁶ або CO₂R⁷; C₂-C₄ алкеніл, необов'язково заміщений CN, CONR⁵R⁶ або CO₂R⁷; C₂-C₄ алканоліл, необов'язково заміщений NR⁵R⁶; гідрокси C₂-C₄ алкіл, необов'язково заміщений NR⁵R⁶; (C₂-C₃ алкокси)C₁-C₂ алкіл, необов'язково заміщений OH або NR⁵R⁶; CONR⁵R⁶; CO₂R⁷; галоген; NR⁵R⁶; NHSO₂NR⁵R⁶; NHSO₂R⁸; або феніл, або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений метилом; або R⁴ означає піролідінілсульфоніл, піперидиносульфоніл, морфоліносульфоніл або піперазин-1-ілсульфонільну групу, що має замісник R¹⁰ в 4-положенні піперазинільної групи, де згадана піперазинільна група є необов'язково заміщеною однією або двома C₁-C₄ алкільними, C₁-C₃ алкокси, NR⁷R⁸ або CONR⁷R⁸ групами і є необов'язково у формі її 4-N-оксиду;

R⁵ і R⁶ кожний незалежно є вибраним з H та C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного C₃-C₅ циклоалкілом або C₁-C₄ алкокси, або, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільну, піролідинільну, піперидинільну, морфолінільну, 4-(NR⁹)-піперазинільну або імідазолільну групу, причому згадана група є необов'язково заміщеною метилом або гідрокси;

R¹⁰ означає H; C₁-C₆ алкіл, (C₁-C₃ алкокси)C₂-C₆ алкіл, гідроксиC₂-C₆ алкіл, (R⁷R⁸N)C₂-C₆ алкіл, (R⁷R⁸NCO)C₁-C₆ алкіл, CONR⁷R⁸, CSNR⁷R⁸ або C(NH)NR⁷R⁸, необов'язково заміщені одним або двома замісниками вибраними з гідрокси, NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, фенілу, необов'язково заміщеного C₁-C₄ алкілом або C₁-C₄ алкокси; C₂-C₆ алкеніл або Het⁴;

Het¹ означає N-зв'язану 4-, 5- або 6-членну азотмістку гетероциклічну групу, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраних з S, N або O;

Het² означає C-зв'язану 5-членну гетероциклічну групу, що містить O, S або N гетероатом і необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з O або S;

Het³ означає C-зв'язану 6-членну гетероциклічну групу, що містить O або S гетероатом і необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з O, S або N або Het³ означає C-зв'язану 6-членну гетероциклічну групу, що містить три N гетероатоми;

Het⁴ означає C-зв'язану 4-, 5- або 6-членну гетероциклічну групу, що містить один, два або три гетероатоми, що вибрані з S, O або N; і де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп Het¹, Het², Het³ або Het⁴ може бути насиченою, частково ненасиченою або ароматичною, і де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C₁-C₄ алкілу, C₂-C₄ алкенілу, C₁-C₄ алкокси, галогену, CO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂R¹² або NHR¹¹ та/або де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп є бензоконденсованою;

або коли R¹³ представляє собою OR³ або R³NR⁵; R¹ означає Het, алкілHet, арил або алкіларил, де усі п'ять останніх груп є необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR⁶,

OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; R^2 представляє собою H, галоген, ціано, нітро, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, нижчий алкіл, Het, алкілHet арил або алкіларил, де усі п'ять останніх груп є необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; R^3 представляє собою H, нижчий алкіл, алкілHet або алкіларил, де три останні групи є необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; R^4 представляє собою H, галоген, ціано, нітро, гало(нижчий алкіл), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$, SOR^{18} , $\text{SO}_2\text{R}^{19}\text{R}^{20}$, C(O)AZ , нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, Het, алкіл-Het, арил, алкіларил, де останні сім груп є необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; Y представляє собою C або S(O), причому один з R^{16} та R^{17} є відсутнім, коли Y означає S(O); A представляє собою нижчий алкілен; Z представляє собою OR^6 , галоген, Het або арил, де останні дві групи є обидві необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} та R^{20} незалежно означають H або нижчий алкіл; R^{10} і R^{11} незалежно означають H або нижчий алкіл, де остання група є необов'язково заміщеною та/або закінчується одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ або Het або арил, що є необов'язково заміщені однією або декількома із згаданих останніх одинадцяти груп або один з R^{10} та R^{11} може бути нижчим алкокси, аміно або Het, де останні дві групи є необов'язково заміщеними нижчим алкілом; R^{12} і R^{13} незалежно означають H або нижчий алкіл або один з R^{12} або R^{13} може бути C(O)-нижчим алкілом або C(O)Het, де Het є необов'язково заміщеним нижчим алкілом; R^{14} і R^{15} незалежно означають H або нижчий алкіл або R^{14} і R^{15} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце; R^{15} і R^{17} незалежно означають H або нижчий алкіл або один з R^{16} та R^{17} може бути Het або арилом, де останні дві групи є обидві необов'язково заміщеними нижчим алкілом; Het представляє собою необов'язково заміщену 4-12-членну гетероциклічну групу, яка може бути ароматичною або неароматичною, яка може мати один або декілька подвійних зв'язків, яка може бути моно- або біциклічною і яка містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, S та O; або фармацевтично прийнятна сіль або сольват будь-якого з них.

У формулі (III) PDEV інгібітор може містити

групи галогену. Тут під терміном "гало" розуміють фтор, хлор, бром або йод.

У формулі (III) PDE5 інгібітор може містити один або декілька алкільних, алкоксильних, алкєнільних, алкіленільних та алкеніленільних груп, які можуть мати нерозгалужений або розгалужений ланцюг.

У формулі (III) переважною групою сполук для використання згідно з даним винаходом є група, в якій: R^1 означає H, метил або етил; R^2 означає H, C_1 - C_3 алкіл, необов'язково заміщений OH, або метокси; R^3 означає C_2 - C_3 алкіл або аліл; R^4 означає сульфонілпіперидино- або 4-N-(R^{10})-сульфонілпіперазин-1-ільну групу; R^5 означає H, NR^7R^8 або CONR^7R^8 ; R^{10} означає H, C_1 - C_3 алкіл, гідрокси C_2 - C_6 алкіл, CONR^7R^8 , CSNR^7R^8 або $\text{C(NH)NR}^7\text{R}^8$; R^7 і R^8 кожний незалежно означає H або метил.

У формулі (III) іншою переважною групою сполук для використання згідно з даним винаходом є група, в якій: R^1 означає C_1 - C_2 алкіл, необов'язково заміщений Het; 2-(морфолін-4-іл)етил або бензил; R^2 означає C_2 - C_4 алкіл; R^{13} означає OR^3 або NR^5R^6 ; R^3 означає C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з циклопропілу, циклобутилу, OH, метокси, етокси, бензилокси, NR^5R^6 , фенілу, фуран-3-ілу, піридин-2-ілу та піридин-3-ілу; циклобутил; 1-метилпіперидин-4-іл; тетрагідрофуран-3-іл або тетрагідрофуран-4-іл; R^5 і R^6 кожний незалежно є вибраним з H та C_1 - C_2 алкілу, необов'язково заміщеного циклопропілом або метокси, або, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільну, піролідинільну або морфолінільну групу; R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4- R^{10} -піперазинільну групу, що є необов'язково заміщеною однією або двома метильними групами і необов'язково у формі її 4-N-оксиду; R^{10} означає H, C_1 - C_3 алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з OH, NR^5R^6 , CONR^5R^6 , фенілу, необов'язково заміщеного метокси, бензодіоксол-5-ілом та бензодіоксан-2-ілом; аліл; піридин-2-іл; піридин-4-іл або піримідин-2-іл; і Het вибраним з піридин-2-ілу; 1-оксидопіридин-2-ілу; 6-метилпіридин-2-ілу; 6-метоксипіридин-2-ілу; піридазин-3-ілу; піримідин-2-ілу та 1-метилімідазол-2-ілу. З цієї групи найбільша перевага надається тим сполукам, в яких R^1 означає C_1 - C_2 алкіл, необов'язково заміщений Het; 2-(морфолін-4-іл)етил або бензил; R^2 означає C_2 - C_4 алкіл; R^{13} означає OR^3 ; R^3 означає C_1 - C_4 алкіл, необов'язково монозаміщений циклопропілом, циклобутилом, OH, метокси, етокси, фенілом, фуран-3-ілом або піридин-2-ілом; циклобутил; тетрагідрофуран-3-іл або тетрагідропіран-4-іл; R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4- R^{10} -піперазинільну групу, необов'язково у формі її 4-N-оксиду; R^{10} означає C_1 - C_3 алкіл, необов'язково монозаміщений OH; і Het є вибраним з піридин-2-ілу; 1-оксидопіридин-2-ілу; 6-метилпіридин-2-ілу; 6-метоксипіридин-2-ілу; піридазин-3-ілу; піримідин-2-ілу та 1-метилімідазол-2-ілу.

У формулі (III) іншою переважною групою сполук для використання згідно з даним винаходом є група, в якій: R^1 означає C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 ал-

кеніл, де згадані алкільна або алкенільна групи можуть мати розгалужений або лінійний ланцюг або R^1 означає C_3 - C_6 циклоалкіл або C_4 - C_6 циклоалкеніл і, коли R^1 означає C_1 - C_3 алкіл, згадана алкільна група є заміщеною; і коли R^1 означає C_4 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл або C_4 - C_6 циклоалкеніл, згадана алкільна, алкенільна, циклоалкільна або циклоалкенільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з: гідрокси; C_1 - C_4 алкокси; C_3 - C_4 циклоалкілу; фенілу, заміщеного одним або декількома замісниками, вибраними з C_1 - C_3 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоалкілу або C_1 - C_4 галоалкокси; галогену, CN, NO_2 , NHR^{11} , $NHCO_2R^{12}$, $NHSO_2R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_2NHR^{11} , COR^{11} , CO_2R^{11} , причому згадані галоалкільна та галоалкокси групи містять один або декілька атомів галогену; NR^7R^8 , $CONR^7R^8$ або NR^7COR^{11} ; Het^1 групу, яка є N-зв'язаною 4-членною N-місткою гетероциклічною групою; Het^2 групу, яка є C-зв'язаною 5-членною гетероциклічною групою, що містить O, S або N гетероатом і необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O або S; Het^3 групу, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить O або S гетероатом і необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з O, S або N, або Het^3 групу, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить три N гетероатоми; де R^7 , R^8 , R^{11} і R^{12} є такими, як визначено тут раніше, або R^1 означає Het^4 групу, яка є C-зв'язаною 4- або 5-членною гетероциклічною групою, що містить один гетероатом, вибраний з S, O або N; Het^4 групу, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить три N гетероатоми; Het^4 групу, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить один або два N гетероатоми і яка є заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, CO_2R^{11} , SO_2R^{12} , COR^{11} , NHR^{11} або $NHCO_2R^{12}$ і необов'язково включає ще один гетероатом, вибраний з S, O або N, де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп Het^1 , Het^2 , Het^3 або Het^4 є, в залежності від обставин, насиченою, частково ненасиченою або ароматичною, і де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, C_3 - C_4 алкенілу, C_1 - C_4 алкокси, галогену, CO_2R^{11} , SO_2R^{12} , COR^{11} або NHR^{11} , де R^{11} є таким, як визначено тут раніше, та/або де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп є бензоконденсованою; або R^1 означає феніл, заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з CF_3 , OCF_3 , SO_2R^{12} або CO_2R^{12} , де R^{12} означає C_1 - C_4 алкіл, який є необов'язково заміщений фенілом, C_1 - C_4 галоалкілом або C_1 - C_4 галоалкокси, де згадані галоалкільна та галоалкокси групи містять один або декілька атомів галогену; R^2 означає C_1 - C_6 алкіл; R^{13} означає OR^3 ; R^3 означає C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з C_3 - C_5 циклоалкілу, гідрокси, C_1 - C_4 алкокси, бензилокси, NR^5R^6 , фенілу, фуранілу, тетрагідрофуранілу або піридинілу, де згадані C_1 - C_6 алкільна та C_1 - C_4 алкокси

групи можуть необов'язково закінчуватися галоалкільною групою, такою як CF_3 ; або R^3 означає C_3 - C_6 циклоалкіл, 1-(C_1 - C_4 алкіл)піперидиніл, тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл; R^4 означає піперазин-1-ілсульфонільну групу, що має замісник R^{10} в 4-положенні піперазинільної групи, причому згадана піперазинільна група є необов'язково заміщеною однією або двома C_1 - C_4 алкільними групами і є необов'язково у формі її 4-N-оксиду; R^5 і R^6 кожний незалежно є вибраним з H і C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_5 циклоалкілом або C_1 - C_4 алкокси, або, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільну, піролідинільну, піперидинільну або морфолінільну групу; і R^{10} означає H; C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, фенілу, необов'язково заміщеного C_1 - C_4 алкілом або C_1 - C_4 алкокси; C_3 - C_6 алкеніл; Het^4 ; за умови, що, коли R^1 означає C_1 - C_3 алкіл, заміщений фенілом, то згадана фенільна група не є заміщеною C_1 - C_4 алкоксигрупою; CN; галогеном; CF_3 ; OCF_3 або C_1 - C_4 алкілом. Більша перевага в цій групі надається сполукам, в яких R^1 означає C_1 - C_6 алкіл, де згаданий алкіл може мати розгалужений або лінійний ланцюг, або R^1 означає C_3 - C_6 циклоалкіл і коли R^1 означає C_1 - C_3 алкіл, згадана алкільна група є заміщеною; і коли R^1 означає C_4 - C_6 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл, згадана алкільна або циклоалкільна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з: гідрокси; C_1 - C_2 алкокси; C_3 - C_5 циклоалкілу; NR^7R^8 , NR^7COR^{11} або COR^{11} , де R^7 і R^8 кожний незалежно є вибраним з H, C_1 - C_4 алкілу або CO_2R^9 , де R^9 і R^{11} є такими, як визначено тут раніше; Het^1 групи, яка є N-зв'язаною 4-членною N-місткою гетероциклічною групою; Het^3 групи, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить O або S гетероатом і необов'язково містить один або декілька гетероатомів, вибраних з O, S або N, або Het^3 групи, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить три N гетероатоми; або R^1 означає Het^4 групу, яка є C-зв'язаною 4-членною гетероциклічною групою, що містить один гетероатом, вибраний з S, O або N, або R^1 означає Het^4 групу, яка є C-зв'язаною 6-членною гетероциклічною групою, що містить один, два або три гетероатоми, вибраних з S або O, де будь-яка із згаданих гетероциклічних груп Het^1 , Het^2 , Het^3 або Het^4 є насиченою, частково ненасиченою або ароматичною і є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, вибраними з C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкокси, $-CO_2R^{11}$, $-SO_2R^{12}$, $-COR^{11}$ або NHR^{11} , де R^{11} і R^{12} є такими, як визначено тут раніше; R^2 означає C_1 - C_6 алкіл; R^{13} означає OR^3 ; R^3 означає метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, втор-бутил, і-бутил або трет-бутилалкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з циклопропілу, циклобутилу, гідрокси, метокси, етокси, бензилокси, фенілу, бензилу, фуран-3-ілу, тетрагідрофуран-2-ілметилу, тетрагі-

дрофуран-3-ілметилу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу або NR^5R^6 , де R^5 і R^6 кожний незалежно є вибраним з Н та $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілу; R^4 означає піперазин-1-ілсульфонільну групу, що має замісник R^{10} в 4-положенні піперазинільної групи, де згадана піперазинільна група є необов'язково заміщеною однією або двома $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільними групами і є необов'язково у формі її 4-N-оксиду; і R^{10} означає Н, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідрокси, NR^5R^6 , CONR^5R^6 , де R^5 і R^6 кожний незалежно є вибраним з Н, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілу та C_3 алкенілу.

У формулі (III) іншою групою переважних сполук для використання згідно з представленим винаходом є сполуки, в яких: R^1 представляє собою Н, нижчий алкіл, Het, алкілHet, або алкіларил (де останні чотири групи є усі необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з ціано, нижчого алкілу, OR^6 , C(O)OR^9 або $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$); R^2 означає Н, галоген, нижчий алкіл, Het або арил (де останні три є усі необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, як визначено тут раніше, і переважно $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ або $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$); R^3 означає $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл або $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкіл, які є необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, нижчого алкілу, гало(нижчого алкілу), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ та $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$); R^4 означає галоген, ціано, нітро, C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{N[Y(O)R}^{17}]_2$, $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , C(O)AZ , нижчий алкіл, нижчий алкініл, Het або арил, де останні три групи є усі необов'язково заміщеними та/або закінчуються одним або декількома замісниками, такими як визначено тут раніше; і де Y , A , Z , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} і Het є такими як визначено тут раніше. Більша перевага в цій останній групі надається сполукам, в яких R^1 означає необов'язково заміщений нижчий алкіл, більш переважно нижчий алкіл, нижчий алкіл, що закінчується нижчим алкокси, нижчий алкіл, що закінчується $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, або нижчий алкіл, що закінчується N-морфоліногрупою. Альтернативно, R^1 може означати 4-піперидинільну або 3-азетидинільну групу, необов'язково заміщену на атомі азоту піперидинільної групи нижчим алкілом або C(O)OR^9 . В таких найбільш переважних сполуках в цій групі R^2 означає $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, нижчий алкіл, що необов'язково переривається одним або декількома атомами О, S або N і який необов'язково заміщений на N-атомі нижчим алкілом або ацилом, або необов'язково заміщений арил або Het. Більш переважно, коли R^2 означає перерваний нижчий алкіл, де атомами, що переривають алкільний ланцюг, є один або декілька атомів О та алкілованих нижчим алкілом-N, і коли R^2 означає арил, він являє собою необов'язково заміщений феніл або піридил. Особливо переважними сполуками з цієї групи є сполуки, в яких R^2 означає $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, що необов'язково переривається О або N, і який необов'язково заміщений на N нижчим алкілом, необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений піридин-2-іл, піридин-3-іл, піримідин-5-

іл, піразин-2-іл, піразол-4-іл, оксадіазол-2-іл, фуран-2-іл, фуран-3-іл, тетрагідрофуран-2-іл та імідазо[1,2-а]піридин-6-іл. В цій найбільш переважній групі сполук R^3 може означати нижчий алкіл або циклоалкіл. Також, X переважно означає О. Такі додаткові і більш переважні сполуки мають R^4 , що означає галоген, нижчий алкіл, нижчий алкініл, необов'язково заміщений Het, необов'язково заміщений арил, C(O)R^8 , C(O)AZ , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ або $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$. Більш переважними значеннями R^4 є C(O)R^8 (наприклад, ацетил), галоген (наприклад, йод), SO_2R^{19} (де R^{19} означає нижчий алкіл) і $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ (наприклад, де R^{10} і R^{11} незалежно означають Н і нижчий алкіл та/або один з R^{10} і R^{11} означає нижчий алкокси) або NHB, де В означає Н, SO_2CH_3 або C(O)Het . Іншими переважними сполуками є сполуки, в яких R^4 означає йод, нижчий алкіл, нижчий алкініл (де останні дві групи є заміщеними та/або закінчуються C(O)OR^9 (де R^9 означає Н або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл)), N(H)Y(O)R^{17} , $\text{N[Y(O)R}^{17}]_2$, необов'язково заміщений Het або $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (де R^{12} і R^{13} разом означають $\text{C}_3\text{-C}_5$ алкілен, що переривається О або N-S(O)₂- (необов'язково заміщений арил)).

Більш переважними PDEV інгібіторами для використання в даному винаході, особливо з альфа-2-дельта лігандом, вибраним з габапентину, прегабаліну та (1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, є інгібітори, вибрані з групи, що включає:

5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он (силденафіл);

(6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)піразино-[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (тадалафіл, IC-351, Cialis®);

2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафіл);

5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он; і

1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-d]-піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазин; та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Особлива перевага серед PDEV інгібіторів, зокрема в поєднанні з альфа-2-дельта лігандом, вибраним з габапентину, прегабаліну та (1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, надається 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метокси-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону (силденафілу) та їх фармацевтично прийнятним солям та сольватам. Перевага серед солей надається цитрату силденафілу.

В альтернативному або подальшому аспекті даний винахід стосується комбінації, особливо,

синергічної комбінації, яка містить габапентин та PDEV інгібітор, вибраний з силденафілу, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону, варденафілу або тадалафілу, або їх фармацевтично прийнятих солей або сольватів. Особливо переважна комбінація містить габапентин та силденафіл або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

В альтернативному або подальшому аспекті даний винахід стосується комбінації, особливо, синергічної комбінації, яка містить прегабалін та PDEV інгібітор, вибраний з силденафілу, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону, варденафілу або тадалафілу. Особливо переважна комбінація містить прегабалін та силденафіл.

Ще одним подальшим або альтернативним аспектом даного винаходу є комбінація, особливо, синергічна комбінація, яка містить [(1R,5R,6R)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та PDEV інгібітор. Відповідно, винахід охоплює комбінацію, яка містить [(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та PDEV інгібітор, вибраний з силденафілу, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону, варденафілу або тадалафілу або їх фармацевтично прийнятих солей або сольватів, перевага надається силденафілу або його фармацевтично прийнятній солі або сольвату.

Відповідно, винахід охоплює комбінацію, яка містить (1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтову кислоту або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват та PDEV інгібітор, вибраний з силденафілу, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону, варденафілу або тадалафілу або їх фармацевтично прийнятих солей або сольватів, перевага надається силденафілу або його фармацевтично прийнятній солі або сольвату.

В подальшому переважному аспекті даного винаходу комбінація є вибраною з:

габапентину та силденафілу;
габапентину та варденафілу;
габапентину та тадалафілу;
габапентину та 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину;

габапентину та 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону;

прегабаліну та силденафілу; прегабаліну та варденафілу; прегабаліну та тадалафілу;

прегабаліну та 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину;

прегабаліну та 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону;

[(1R,5R,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти та силденафілу;

[(1R,5H,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти та варденафілу;

[(1R,5H,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти та тадалафілу;

[(1R,5H,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти та 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину; та

[(1R,5H,6S)-6-(амінометил)біцикло[3.2.0]гепт-6-ил]оцтової кислоти та 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону.

(1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та силденафілу;

(1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та варденафілу;

(1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та тадалафілу;

(1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину; та

(1 α ,3 α ,5 α)(3-амінометилбіцикло[3.2.0]гепт-3-ил)оцтової кислоти та 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-ону;

(3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти та силденафілу;

(3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти та варденафілу;

(3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти та тадалафілу;

(3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти та 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину;

(3S,4S)-(1-амінометил-3,4-диметилциклопентил)оцтової кислоти та 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-піримідин-7-ону,

або їх фармацевтично прийнятих солей або сольватів.

Комбінація згідно з даним винаходом у формі одиничної дози є придатною для призначення будь-якому ссавцеві, переважно людині. Вона мо-

же призначатись один раз (о.д.), два рази (д.д.) або три рази (т.д.) на добу, придатним чином, д.д. або т.д., більш придатним є д.д., найбільш придатним о.д.. Таким чином, в подальшому аспекті даний винахід стосується способу куративного, профілактичного або паліативного лікування болю у ссавця, який полягає в прийомі ефективної, особливо синергічної, комбінації альфа-2-дельта ліганда та PDEV інгібітора один раз, два рази або три рази, придатним чином, два рази або три рази, більш придатно, два рази, найбільш придатно, один раз на добу.

Визначення синергічної взаємодії між одним або декількома компонентами, оптимальний інтервал дії та абсолютні інтервали доз кожного компоненту для виявлення дії можуть бути певним чином визначені шляхом введення компонентів в різних інтервалах ваг./ваг. співвідношення та доз пацієнтам, що мають потребу в такому лікуванні. Для людей складність та ціна проведення клінічних досліджень на пацієнтах представляється непрактичною для використання цієї форми аналізу як первинної моделі синергізму. Однак, спостереження синергізму на одних видах може дати можливість передбачити існування ефекту на інших видах та тваринних моделях, як описано в даній заявці, для вимірювання синергічного ефекту, а результати таких досліджень можуть також використовуватися для прогнозування інтервалу співвідношень ефективної дози та концентрації в плазмі та абсолютних доз та концентрацій в плазмі, необхідних для інших видів, шляхом застосування фармакокінетичних/фармакодинамічних методів. Встановлена кореляція між тваринними моделями та ефектами, що спостерігаються у людей, припускається, що синергізм у тварин найкраще демонструється з використанням вимірювань статичної та динамічної алодинії у гризунів, що піддавалися хірургічній (наприклад, хронічне пошкодження, пов'язане зі стискуванням) або хімічній (наприклад, стрептозоцин) процедурам, щоб викликати алодинію. Внаслідок ефекту плато в таких моделях, їх значення найкраще оцінюється на основі синергічної дії, що у пацієнтів з невропатичним болем буде здійснюватися з перевагами, пов'язаними зі зменшенням дози. Інші моделі, в яких існуючі агенти, використовувані для лікування невропатичного болю, дають лише часткову відповідь, є більш придатними для прогнозування можливих комбінацій, що діють синергічно, для одержання підвищеної максимальної ефективності при максимально допустимих дозах двох компонентів.

Таким чином, подальший аспект винаходу стосується синергічної комбінації для призначення людині, яка містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати в ваг./ваг. інтервалі комбінацій, який відповідає абсолютним інтервалам, що спостерігаються на моделі тварини, відмінної від людини, переважно на моделі щурів, що спочатку використовувалась для встановлення синергічної взаємодії. Відповідно, інтервал співвідношення для людей відповідає інтервалу, отриманому для тварин, вибраному поміж 1:50 до 50:1ваг.ч., 1:50 до 20:1, 1:50 до 10:1, 1:50 до 1:1, 1:20 до 50:1, 1:20 до 20:1, 1:20 до 10:1, 1:20 до 1:1, 1:10 до 50:1, 1:10 до 20:1, 1:10 до 10:1, 1:10 до 1:1, 1:1 до 50:1, 1:1 до 20:1 та 1:1 до 10:1, більш придатно 1:10 до 20:1, переважно, від 1:1 до 10:1. Для комбінації габапентину та силденафілу винахід пропонує придатну дозу в інтервалі співвідношень від 1:10 до 10:1ваг./ваг, більш придатно від 1: 5 до 5:1, відповідно.

до 20:1, 1:10 до 10:1, 1:10 до 1:1, 1:1 до 50:1, 1:1 до 20:1 та 1:1 до 10:1. Більш придатно, інтервал для людини відповідає інтервалу синергічної дії, отриманому для тварин, від 1: 10 до 20:1ваг.ч. Переважно, інтервал для людини відповідає інтервалу, отриманому для тварин, приблизно від 1:1 до 10:1ваг.ч. Для габапентину та силденафілу інтервал для людини відповідає інтервалу синергічної дози, отриманому для тварин, переважно, для щурів, приблизно від 1:1 до 10:1ваг.ч.

Для людей може використовуватися декілька експериментальних моделей болю у людини для демонстрації того, що агенти з доведеним на тваринах синергізмом також мають вплив і на людину, що є порівняним з таким синергізмом. Приклади людських моделей, що можуть бути придатними для таких цілей, включають модель температурного впливу/капсаїцину [Petersen, K.L та Rowbotham, M.C. (1999) *NeuroReport* 10, 1511-1516], одноразову капсаїцинову модель [Andersen, O.L, Felsby, S., Nicolaisen, L, Bjerring, P., Jlesen, T.S. та Arendt-Nielsen, L. (1996) *Pain* 66, 51-62], у тому числі використання повторюваної капсаїцинової травми [Witting, N., Svesson, P., Arendt-Nielsen, L. i Jensen, T. S. (2000) *Somatosensory Motor Res.* 17, 5-12], а також сумачію або реакцію нервового збудження [Curatolo, M. та ін. (2000) *Anesthesiology* 93,1517-1530]. Із застосуванням цих моделей суб'єктивна оцінка інтенсивності болю або ділянок гіперальгезії може використовуватися як гранична точка, або більш об'єктивні граничні точки, що базуються на електрофізіологічних способах та технологіях створення зображення (такі, як зображення на основі функціонального магнітного резонансу) [Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) *Brain* 125, 1326-1336]. Усі такі моделі потребують об'єктивної перевірки перед тим, як може бути зроблений висновок, що вони забезпечують підтвердження у людини синергічної дії комбінації, що спостерігалася при дослідженні тварин.

Згідно з винаходом для людей придатний інтервал співвідношень альфа-2-дельта ліганд: PDEV інгібітор є вибраними поміж 1: 50 до 50:1ваг.ч., 1: 50 до 20:1, 1:50 до 10:1, 1:50 до 1:1, 1:20 до 50:1, 1:20 до 20:1, 1:20 до 10:1, 1:20 до 1:1, 1:10 до 50:1, 1:10 до 20:1, 1:10 до 10:1, 1:10 до 1:1, 1:1 до 50:1, 1:1 до 20:1 та 1:1 до 10:1, більш придатно 1:10 до 20:1, переважно, від 1:1 до 10:1. Для комбінації габапентину та силденафілу винахід пропонує придатну дозу в інтервалі співвідношень від 1:10 до 10:1ваг./ваг, більш придатно від 1: 5 до 5:1, відповідно.

Оптимальні дози для синергічного ефекту можуть бути визначені згідно з опублікованими методиками на тваринних моделях. Однак, для людини (навіть на експериментальних моделях болю) важливість досліджень для визначення взаємозв'язку вплив-відповідь при всіх терапевтично релевантних дозах кожного компоненту в комбінаціях може бути дуже високою. Може бути необхідним, принаймні на початковій стадії, встановити, чи можуть спостерігатися ефекти, що узгоджуються з синергізмом при дозах, які були екстрапольовані з доз, що дають оптимальний синергічний ефект у тварин. При перерахунку доз від тварини до людини,

необхідно приймати до уваги такі фактори, як показник вага тіла/площа поверхні тіла, відносне поглинання, розподілення, метаболізм та виведення кожного компоненту та відносне зв'язування протеїну плазми, з цих причин оптимальне дозове співвідношення, спрогнозоване для людини (і також для хворих) навряд чи буде таким же самим, як дозове співвідношення, яке, як було показано, є оптимальним для тварин. Однак, взаємозв'язок між цими двома параметрами може бути зрозумілий і розрахований фахівцем в галузі фармакокінетики ліків у тварин та людей. Важливим у встановленні зв'язку між ефектами у тварини та людини є концентрації в плазмі, отримані для кожного компоненту, використовуваного в дослідженнях на тваринах, оскільки вони пов'язані з концентрацією в плазмі кожного компоненту, що, як очікується, повинно забезпечувати ефективність у людини. Фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання (включаючи методи, такі як ізоболограми, показник взаємодії та моделювання поверхні відповіді) та імітування можуть допомогти прогнозувати синергічне співвідношення доз для людини, особливо в тих випадках, коли один або обидва з цих компонентів вже вивчалися на людях.

Важливо встановити, чи виникає будь-який доведений синергізм, що спостерігається у тварин або людей, завдяки виключно фармакокінетичним взаємодіям. Наприклад, інгібування метаболізму однієї сполуки іншою може дати невірну уяву про фармакодинамічний синергізм. При вивченні на тваринах габапентину та силденафілу були взяті повторні зразки крові і було показано, що у відповідності до відомих фармакокінетичних властивостей агентів, немає доказів будь-якої фармакокінетичної взаємодії, коли сполуки вводяться в дозах, що викликають синергічні взаємодії по відношенню до болю. Це доводить, що синергізм стосовно болю є фармакодинамічним, що відбувається внаслідок взаємодії кожного з цих агентів з його відповідним рецептором та/або ферментом-мішенню.

Таким чином, згідно з подальшим аспектом представлений винахід стосується синергічної комбінації для введення людям, яка містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де інтервал доз кожного компоненту відповідає абсолютним синергічним інтервалам, що спостерігаються на тваринних моделях, переважно на моделі щурів, яка головним чином використовується для встановлення синергічної взаємодії. Відповідно, дозовий інтервал альфа-2-дельта ліганда у людей відповідає дозовому інтервалу 1-20мг/кг, більш придатно 1-10мг/кг, у щурів, а відповідний дозовий інтервал для PDEV інгібітора складає 0,1-10мг/кг, більш придатно 0,1-1мг/кг. Для габапентину та силденафілу дозовий інтервал для людей відповідно співпадає з синергічним інтервалом 1-Юмг/кг габапентину та 0,1-1мг/кг силденафілу у щурів.

Відповідно, доза альфа-2-дельта ліганда для використання у людей знаходиться в інтервалі, вибраному з 1-1200мг, 1-500мг, 1-100мг, 1-50мг, 1-25мг, 500-1200мг, 100-1200мг, 100-500мг, 50-1200мг, 50-500мг або 50-100мг, краще 50-100мг,

двічі на добу або тричі на добу, краще тричі на добу, а доза PDEV інгібітора знаходиться в інтервалі, вибраному з 1-200мг, 1-100мг, 1-50мг, 1-25мг, 10-100мг, 10-50мг або 10-25мг, краще 10-100мг, двічі на добу або тричі на добу, краще тричі на добу. Для габапентину та силденафілу придатними інтервалами доз є 50-600мг: 10-100мг тричі на добу.

Фахівцю буде зрозумілим, що інтервал концентрацій в плазмі комбінацій альфа-2-дельта ліганда та PDEV інгібітора згідно з даним винаходом потребує забезпечення терапевтичного ефекту в залежності від об'єкту, який потребує лікування, та використовуваних компонентів. Наприклад, для габапентину та силденафілу у щурів значення C_{max} габапентину знаходяться в інтервалі від 0,520мкг/мл до 10,5мкг/мл, а значення C_{max} силденафілу знаходяться в інтервалі від 0,02мкг/мл до 2,1мкг/мл.

Є можливим, використовуючи стандартні ФК/ФД та алометричні методи, екстраполювати значення концентрацій в плазмі, що спостерігаються на тваринних моделях, прогнозувати значення для різних об'єктів, зокрема, для людей. Таким чином, подальшим аспектом представленої винаходу є синергічна комбінація для призначення людям, яка містить альфа-2-дельта ліганд та PDEV інгібітор, причому інтервал концентрацій в плазмі кожного компоненту відповідає абсолютним інтервалам, що спостерігаються на тваринних моделях, переважно, на моделі щурів, яка головним чином використовується для встановлення синергічної взаємодії. Відповідно, інтервал концентрацій в плазмі крові у людини відповідає інтервалу 0,05мкг/мл до 10,5мкг/мл для альфа-2-дельта ліганда та 0,005мкг/мл до 2,1мкг/мл для PDEV інгібітора на моделі щурів. Для габапентину та силденафілу інтервал концентрацій в плазмі крові у людини відповідає інтервалу 0,05мкг/мл до 10,5мкг/мл для габапентину та 0,005мкг/мл до 2,1мкг/мл для силденафілу на моделі щурів. Оскільки властивості зв'язувати білки є подібними у щурів та у людей для обох сполук, наведені вище інтервали концентрацій в плазмі є придатними для людей.

Таким чином, в альтернативному аспекті даний винахід стосується синергічної комбінації, як містить альфа-2-дельта ліганди та PDEV інгібітор, або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де інтервал концентрацій в плазмі для компонентів включає значення C_{max} до 20мкг/мл для альфа-2-дельта ліганда та до 4мкг/мл для PDEV інгібітора, більш придатно 0,5мкг/мл до 10мкг/мл та 0,02мкг/мл до 2,1мкг/мл, переважно 0,05мкг/мл до 20мкг/мл та 0,005мкг/мл до 4мкг/мл, відповідно.

Особливо переважні комбінації винаходу включають такі, в яких кожна перемінна величина комбінації є вибраною з відповідних параметрів для кожної перемінної. Ще більш переважні комбінації винаходу включають такі, в яких кожна перемінна величина комбінації є вибраною з більш придатних, найбільш придатних, переважних або більш переважних параметрів для кожної перемінної.

Фіг.1. Вплив (а) габапентину та (б) силденафілу на підтримання CCl-індукованої статичної ало-

динії. Базову лінію (BL) для порогів відсмикування лапи на голковий стимул (PWT) згідно з von Frey визначали у CCI-тварин перед введенням лікарського засобу. PWT повторно перевіряли через 4 години після введення лікарського засобу. Результати виражали як середню силу (г), яка необхідна для індукції відсмикування лапи (вертикальні смуги представляють перший та третій квартилі). * $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,005$ в значній мірі є відмінними (Mann Whitney U аналіз) від таких для групи, обробленої носієм, у кожній точці часу.

Фіг.2. Вплив (а) габапентину та (б) силденафілу на підтримання CCI-індукованої динамічної алодинії. Базову лінію (BL) затримки відсмикування лапи (PWL) на стимул бавовняного тампона визначали для правої задньої лапи після введення лікарського засобу. Значення PWL повторно визначали через 4 години. Результати виражали як середнє значення PWL вертикальних смуг, представлених $\pm SEM$ * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, при цьому вони були в значній мірі відмінними (ANOVA, після чого здійснювали t-аналіз Даннетта) від таких для групи, обробленої носієм, у кожній точці часу.

Фіг.3. Вплив співвідношення фіксованих доз габапентину та силденафілу на підтримання CCI-індукованої статичної алодинії. Усі дані виражали у точці часу 2 години після введення лікарського засобу. Дані стосовно відповіді на дозу для габапентину та силденафілу, узятих окремо, брали з Фіг.2. Співвідношення фіксованих доз комбінацій габапентину та силденафілу складали (а) 1:10(б) 1:1(с) 10:1(д) 20:1. Результати виражали як середню силу (г), що необхідна для індукції відсмикування лапи (вертикальні смуги представляють перший та третій квартилі).

Фіг.4. Вплив співвідношення фіксованих доз габапентину та силденафілу на підтримання CCI-індукованої динамічної алодинії. Усі дані виражали у точці часу 2 години після введення лікарського засобу. Дані стосовно відповіді на дозу для габапентину та силденафілу, узятих окремо, брали з Фіг.2. Співвідношення фіксованих доз комбінацій габапентину та силденафілу складали (а) 1:10(б) 1:1(с) 10:1(д) 20:1. Результати виражали як середнє значення PWL вертикальних смуг, представлених $\pm SEM$ * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, при цьому вони були в значній мірі відмінними (ANOVA, після чого здійснювали t-аналіз Даннетта) від таких для групи, обробленої носієм, у кожній точці часу.

Сполуки представленої комбінації згідно з винаходом можуть існувати в несольватованих формах, а також в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Загалом, сольватовані форми, у тому числі гідратовані форми, які можуть бути заміщені ізотопами (наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO), є еквівалентними несольватованим формам і входять в об'єм даного винаходу.

Певні сполуки даного винаходу мають один або декілька хіральних центрів і кожний центр може існувати в R або S конфігурації. Представлений винахід охоплює усі енантіомерні та епімерні форми, а також їх відповідні суміші. Розділення діастереоізомерів або цис- та транс-ізомерів може бути здійснено звичайними способами, наприклад, фракційною кристалізацією, хроматографією або за допомогою ВЕРХ стереоізомерної суміші сполу-

ки даного винаходу або придатної солі або її похідного.

Ряд альфа-2-дельта лігандів даного винаходу є амінокислотами. Оскільки амінокислоти є амфотерними за природою, фармакологічно сумісними солями можуть бути солі відповідних нетоксичних неорганічних або органічних кислот або основ. Придатними кислотно-адитивними солями є ацетатні, аспартатні, бензоатні, бесилатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфатні, камсилатні, цитратні, едизилатні, езилатні, фумаратні, глутепатні, глюконатні, глюкуронатні, хібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідรอยодид/йодидні, гідрофосфатні, ізотіонатні, D- та L-лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, пальмоатні, фосфатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатсульфатні, D- та L-тарtratні і тозилатні солі. Придатні основні солі утворюються з основ, що утворюють нетоксичні солі, і прикладами є натрієві, калієві, алюмінієві, кальцієві, магнієві, цинкові, холінові, діоламінові, оламінові, аргінінові, гліцинові, трометамінові, бензатінові, лізинові, меглумінові та діетиламінові солі. Також можуть бути одержані солі з іонами четвертинного амонію, наприклад, з іоном тетраметиламонію. Сполуки даного винаходу також можуть бути утворені у вигляді цвіттер-іонів. Крім того, оскільки ряд PDEV інгібіторів представленого винаходу є амінами і ряд альфа-2-дельта лігандів мають кислотні функціональні груп, подальшим аспектом даного винаходу є солева форма, яка містить 2 компоненти, особливо в комбінації 1:1, придатною комбінованою солевою формою є сіль, утворена комбінацією 1:1 габапентину та силденафілу.

Придатною сіллю амінокислотних сполук даного винаходу є гідрохлоридна сіль. Для огляду придатних солей [див. Stahl і Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Довідник з фармацевтичних солей: властивості, вибір та застосування), Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002)].

Також в об'єм даного винаходу входять клатрати, комплекси включення типу лікарська речовина-"хазяїн", в яких, на відміну від вищезгаданих сольватів, лікарська речовина та "хазяїн" присутні не в стехіометричній кількості. Для огляду таких комплексів [див. J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan (серпень, 1975)].

В подальшому усі посилання на сполуки винаходу включають посилання на їх солі та сольвати і клатрати сполук винаходу та їх солі.

Також включеними в об'єм винаходу є поліморфні форми сполук згідно з винаходом.

В об'єм даного винаходу також включені проліки вищезгаданих сполук винаходу. Хімічно модифікована лікарська речовина або проліки повинні мати різний фармакокінетичний профіль по відношенню до вихідної сполуки, що дозволяє легше здійснювати абсорбцію через епітелій слизових оболонок, кращу здатність до утворення солі та/або розчинність, покращену системну стабільність (наприклад, для підвищення напівжиття в плазмі). Такими хімічними модифікаціями можуть бути

(1) Естерні або амідні похідні, які можуть бути

розщепленими, наприклад, естеразами або ліпазами. У випадку естерних похідних естер утворюється із залишку карбонової кислоти молекули лікарської речовини відомими способами. У випадку амідних похідних амід може утворюватися із залишку карбонової кислоти або амінного залишку молекули лікарської речовини відомими способами.

(2) Пептиди, які можуть розпізнаватися специфічними або неспецифічними протеїназами. Пептид може сполучатися з молекулою лікарського засобу через утворення амідного зв'язку з аміним залишком або залишком карбонової кислоти молекули лікарської речовини відомими способами.

(3) Похідні, що накопичуються в місці дії шляхом мембранної селекції пролікарської форми або модифікованої пролікарської форми.

(4) Будь-які комбінації 1-3.

Аміноацил-гліколевий та молочний естери відомі як проліки амінокислот [Wermuth C.G., Chemistry and Industry (Хімія та промисловість), 1980: 433-435]. Карбонільна група амінокислот може бути естерифікована відомими способами. Проліки та "м'які" ліки відомі в даній галузі [Palomino E., Drugs of the Future (Ліки майбутнього), 1990; 15 (4): 361-368]. Два останні цитування включені в заявку як посилання.

Комбінація згідно з даним винаходом є корисною при загальному лікуванні болю, особливо, невропатичного болю. Фізіологічний біль є важливим механізмом захисту, призначеним попереджувати про небезпеку від потенційно пошкоджуючих стимулів із зовнішнього середовища. Система діє через специфічну сукупність первинних сенсорних нейронів і активується виключно шкідливими сигналами через механізми периферійної трансдукції [Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 для інтегративного огляду]. Такі сенсорні волокна відомі як ноціцептори і характеризуються аксонами маленького діаметру з невеликими швидкостями провідності. Ноціцептори кодують інтенсивність, тривалість та якість шкідливих сигналів і завдяки їх топографічній проекції на спинний мозок, визначають стимул. Ноціцептори знайдені на ноціцептивних нервових волокнах, серед яких є два основних типи: А-дельта волокна (мієлінізовані) та С-волокна (немієлінізовані). Активність, що генерується ноціцептором на вході передається після комплексної обробки в дорсальні роги, в кожен безпосередньо або через трансляційні ядра стовбуру мозку на вентро базальний таламус і потім на кору, де генерується відчуття болю.

Інтенсивний гострий біль та хронічний біль можуть включати ті ж самі провідні шляхи, керовані патофізіологічними процесами, та по суті припиняти захисні механізми та натомість сприяти виснажливим симптомам, асоційованим із станами багатьох хвороб. Біль є ознакою багатьох травм і хвороб. Коли зустрічається суттєве ушкодження тканин тіла внаслідок хвороби або травми, характеристики ноціцепторної активації змінюються. Існує сенсibilізація в периферичній, локальній - біля місця ушкодження і центральної області, де ноціцептори припиняють дію. Це призводить до гіперчутливості в місці ушкодження і в навколишніх

тканинах. При гострому болю ці механізми можуть бути корисними і дозволяють відбуватися репаративним процесам і гіперчутливість повертається до нормальної, як тільки ушкодження загоюється. Однак, при багатьох хронічних больових станах, гіперчутливість триває значно довше процесів загоєння і зазвичай зберігається внаслідок ушкодження нервової системи. Це ушкодження часто призводить до недостатньої адаптації аферентних волокон [Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768]. Клінічний біль є присутнім, коли дискомфорт і аномальна чутливість є серед симптомів у пацієнта. Пацієнти мають тенденцію бути досить гетерогенними і можуть мати різні симптоми болю. Мається безліч субтипів болю: 1) спонтанний біль, що може бути тупим, пекучим або пронизуючим; 2) перебільшена больова відповідь на шкідливі стимули (гіпералгезія); 3) біль, що викликається нормальними нешкідливими стимулами (алодінія) [Meyer та ін., 1994 Textbook of Pain 13-44]. Хоча пацієнти із болем у хребті, артритичним болем, травмою ЦНС або нейропатичним болем можуть мати подібні симптоми, основні механізми різні і, тому, можуть вимагати різних стратегій лікування. Тому біль може бути розділений на безліч різних областей через відмінність патофізіології, вони включають ноціцептивний, нейропатичний, запальний біль і т.д. Повинно бути відзначено, що деякі типи болю мають складну етіологію і таким чином можуть класифікуватися в більше, ніж одній області, наприклад, хребтовий біль, раковий біль можуть мати ноціцептивні запальні і нейропатичні компоненти.

Ноціцептивний біль викликається пошкодженням тканини або інтенсивними стимулами з потенціалом спричинення пошкодження. Аферентний біль активізується трансдукцією стимулів ноціцепторами на місці ушкодження і підвищує чутливість спинного мозку на рівні їх закінчення. Це потім передається на спинні тракти до мозку, де біль сприймається [Meyer та ін., 1994 Textbook of Pain 13-44]. Активізація ноціцепторів активізує два типи аферентних нервових волокон. Мієлінізовані А-дельта волокна передають швидко і є відповідальними за гострий і пронизуючий біль, в той час як немієлінізовані С волокна передають з меншою швидкістю і є відповідальними за передачу тупого або ниючого болю. Помірний до серйозного гострого ноціцептивний біль є помітною особливістю, але не обмежується болем від напруги/розтягань, постопераційним болем (біль після будь-якого типу хірургічної процедури), посттравматичним болем, опіками, інфарктом міокарду, гострим панкреатитом і нирковою колькою. Також з гострим больовим синдромом пов'язаний рак, зазвичай внаслідок терапевтичних взаємодій, таких як хімотерапевтична токсичність, імунотерапія, гормональна терапія і радіотерапія. Помірний до серйозного гострого ноціцептивний біль є помітною особливістю захворювань, які не обмежується наступними: раковий біль, що може бути пов'язаний з пухлинним болем (наприклад, біль у кістках, головний біль і лицьовий біль, вісцеральний біль) або пов'язаний з лікуванням раку (наприклад, постхімотерапевтичний синдром, хронічний постхірургічний больовий синдром, пострадіаційний синд-

ром), хребтовий біль, що може бути наслідком розриву грижі інтервертебральних дисків або аномально рухливих суглобів, крижових суглобів, параспинальних м'язів або задніх подовжніх зв'язок. Нейропатичний біль визначається, як біль, що ініційований або викликаний первинним ушкодженням або дисфункцією центральної нервової системи (IASP визначення). Ушкодження нерва може бути викликано травмою і хворобою і, таким чином, термін "нейропатичний біль" включає багато розладів з різною етіологією. Вони включають, але не обмежуються такими: діабетична нейропатія, постгерпетична невралгія, хребтовий біль, ракова нейропатія, хіміотерапевтично індукована нейропатія, ВІЛ нейропатія, фантомний біль, зап'ястний тунельний синдром, хронічний алкоголізм, гіпотироїдизм, тригемінальна невралгія, уремія, нейропатія, викликана травмою, або вітамінодефіцит. Нейропатичний біль є патологічним, оскільки не має ніякої захисної ролі. Він часто зустрічається набагато пізніше того, як первісна причина розсіяна, зазвичай триває протягом років, суттєво зменшуючи якість пацієнтів життя [Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964]. Симптоми нейропатичного болю важкі для лікування, оскільки вони часто гетерогенні навіть між пацієнтами з тією же самою хворобою [Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6:S141-S147; Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964]. Вони включають спонтанний біль, що може бути безперервним, або пароксизмальний і аномально викликаний біль, типу гіпералгезії (збільшена чутливість до шкідливого стимулу) і алодинії (чутливість до звичайного нешкідливого стимулу).

Запальний процес - складний ряд біохімічних і клітинних процесів, активізованих у відповідь на ушкодження тканини або присутність сторонніх речовин, що проявляється у набряках та болю [Levine and Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56]. Артритичний біль становить більшість запального болю серед популяції. Ревматоїдна хвороба - одне із самих загальних хронічних запальних станів у розвинених країнах, а ревматоїдний артрит (РА) є звичайною причиною непрацездатності. Точна етіологія РА невідома, але поточні гіпотези говорять, що як генетичні, так і мікробіологічні фактори можуть бути важливими [Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407]. Було встановлено, що майже 16 мільйонів американців мають симптоми остеоартриту (ОА) або дегенеративні супутні хвороби, більшості з яких є більше 60 років, і очікується збільшення захворюваності до 40 мільйонів, оскільки вік популяції зростає, роблячи це національною проблемою здоров'я величезного значення [Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy та ін., 1994 Textbook of Pain 387-395]. Більшість пацієнтів з ОА звертаються по медичну допомогу внаслідок болю. Артрит має значний вплив на психологічну та фізичну дію і, як відомо, є головною причиною непрацездатності в більш пізньому віці. Інші типи запального болю включають, але не обмежуються ними, запальні захворювання кишечника (IBD).

Інші типи болю включають, але не обмежуються наступними:

- М'язовоскелетні пошкодження включають,

але не обмежуються ними: міалгію, фіброміалгію, спондиліт, серонегативні (неревматоїдні) артропатії, неартрикулярний ревматизм, дистрофінопатію, глікогеноліз, поліміозит, піоміозит.

- Центральний біль або "таламічний біль", визначений як біль, що викликається пошкодженням або дисфункцією нервової системи, включаючи, але не обмежуючись наступними: центральний після інсультний біль, розсіяний склероз, травма спинного мозку, хвороба Паркінсона та епілепсія.

- Серцевий та судинний біль, включаючи, але не обмежуючись наступними: стенокардія, інфаркт міокарду, стеноз морального клапану, перикардит, віброхвороба, склеродоза, ішемія скелетних м'язів.

- Внутрішній біль та шлунково-кишкові розлади. Нутрошчі включають органи черевної порожнини. Ці органи включають статеві органи, селезінку та частину травного тракту. Біль, пов'язаний з нутрошчима, може бути нейропатичним, ноціцептивним, а також запальним і може поділятися на внутрішній біль травного тракту та внутрішній біль нетравного тракту. Шлунково-кишкові розлади (GI), що зазвичай зустрічаються, включають розлади функціонування кишечника (FBD) та запальні захворювання кишечника (IBD). Ці GI розлади включають широкий діапазон хворобливих станів, що на даний час лише помірно контролюються, включаючи FBD, гастро-стравохідний рефлюкс, диспепсію, синдром подразнення кишечника (IBS) та функціональний абдомінальний болевий синдром (FAPS), та IBD, хворобу Крона, ілеїт та виразковий коліт, всі з яких регулярно продукують внутрішній біль. Інші типи внутрішнього болю включають біль, пов'язаний з дисменореєю, тазовий біль, цистит та панкреатит.

- Головний біль, включаючи, але не обмежуючись наступними: мігрень, мігрень з аурую, мігрень без аури, сильний нападopodobний головний біль з періодичними рецидивами, головний біль напруги.

- Біль ротової порожнини, включаючи, але не обмежуючись наступними: зубний біль, скронево-щелепний міофасціальний біль.

Таким чином, як подальший аспект винахід стосується одночасного, послідовного або окремого використання альфа-2-дельта ліганда, за винятком сполук форміл (i) - (xxv) згідно [з заявкою PCT/IB02/01146], та прегабаліну або габапентину, причому виключення прегабаліну або габапентину обмежується до використання в лікуванні нейропатії, а PDEV інгібітора - у виробництві медикаменту для куративного, профілактичного та паліативного лікування болю, особливо нейропатичного болю. Як переважна риса, застосування включає будь-яку одну комбінацію, згадану тут вище.

Як альтернативний аспект винахід стосується способу куративного, профілактичного та паліативного лікування болю, особливо нейропатичного болю, який полягає в одночасному, послідовному або окремому прийомі терапевтично ефективної кількості альфа-2-дельта ліганда, за винятком прегабаліну або габапентину, де виключення прегабаліну або габапентину обмежується до використання в лікуванні нейропатії, а PDEV інгібітора - до лікування ссавця, що має потребу у згаданому лікуванні. Як альтернативний аспект виключення

може стосуватись сполук формул (i)-(xxv) згідно [з заявкою РСТ/IB02/01146]. Як переважна риса, спосіб придатним чином включає будь-яку одну комбінацію, згадану тут вище.

Як альтернативний аспект винахід стосується одночасного, послідовного або окремого застосування синергічної комбінації альфа-2-дельта ліганда та PDEV інгібітора у виробництві медикаменту для куративного, профілактичного або паліативного лікування болю, особливо нейропатичного болю. Як переважна риса застосування придатним чином включає будь-яку одну комбінацію, згадану тут вище.

Як подальший альтернативний аспект винахід стосується способу куративного, профілактичного або паліативного лікування болю, особливо нейропатичного болю, який полягає в одночасному, послідовному або окремому призначенні терапевтично синергічної кількості альфа-2-дельта ліганда та PDEV інгібітора ссавцеві, що має потребу у згаданому лікуванні. Як переважна риса спосіб придатним чином включає будь-яку одну комбінацію, згадану тут вище.

Біологічна активність альфа-2-дельта лігандів згідно з винаходом може бути виміряна в радіолігандному аналізі зв'язування з використанням [³H]габапентину та $\alpha_2\delta$ субодиниць, що походять з тканин свинячого мозку [Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879-5776]. Результати можуть виражатися в одиницях мКМ або нМ $\alpha_2\delta$ зв'язувальної активності.

In vitro інгібіторна активність PDEV інгібіторів представленого винаходу проти циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP) може бути визначена шляхом вимірювання їх значень IC₅₀ у відповідності з деталями, описаними [в WO 01/27113]. Функціональна активність може бути визначена, як описано [SA Ballard та ін. (Brit. J.Pharmacology, 1996, 118 (додатк.), реферат 153P)].

Елементи комбінації представленого винаходу можуть призначатися окремо, одночасно або послідовно. В подальшому аспекті даний винахід стосується набору, який містить синергічну комбінацію альфа-2-дельта ліганду та PDEV інгібітора і відповідний контейнер.

Комбінація згідно з даним винаходом може також необов'язково призначатися з одним або декількома іншими фармакологічно активними агентами. Придатні необов'язкові агенти включають:

(i) опіоїдні анальгетики, наприклад, морфін, героїн, гідроморфон, оксиморфон, леворфанол, левалорфан, метадон, меперидин, фентаніл, кокаїн, кодеїн, дигідрокодеїн, оксикодон, гідрокодон, пропоксифен, нармифен, налорфін, бупренорфін, буторфанол, налбуфін та пентазоцин;

(ii) опіоїдні антагоністи, наприклад, налоксон, налтрексон;

(iii) нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад, аспірин, диклофенак, дифлуїсаль, етодолак, фенбуфен, фенпрофен, флуфенісал, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, мефлофенамінова кислота, мефенамінова кислота, набуметон, напроксен, оксaproзин, фенілбутазон, піроксикам, суліндак, тометин, зомепірак та їх фармацевтично прийнятні солі або

сольвати;

(iv) барбітуратні седативні засоби, наприклад, амобарбітал, апробарбітал, бутабарбітал, бутабітал, мефобарбітал, метарбітал, метогексیتال, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал, талбутал, теамітал, тіопентал та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати;

(v) бензодіазепіни, що мають седативну дію, наприклад, хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам, триазолам та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати;

(vi) Н₁ антагоністи, що мають седативну дію, наприклад, діфенгідрамін, піриламін, прометазин, хлорфенірамін, хлорциклізін та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати;

(vii) змішані седативні засоби, такі як глутетимід, мепробамат, метаквалон, дихлоралфеназон та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати;

(viii) релаксанти скелетних м'язів, наприклад, баклофен, толперисон, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол, орфренадин та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати,

(ix) антагоністи NMDA рецепторів, наприклад, декстрометорфан

((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан) та його метаболіт декстрорфан ((+)-3-гідрокси-N-метилморфінан), кетамін, мексатин, піролохінолін хінон та цис-4-фосфометил-2-піперидинкарбонова кислота та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати;

(x) альфа-адренергічноактивні сполуки, наприклад, доксазоцин, тамсулозін, клонідин та 4-аміно-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамід)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)-5-(2-піридил)хіназолін;

(xi) трициклічні антидепресанти, наприклад, дезипрамін, іміпрамін, амітриптилін та нортриптилін;

(xii) антиконвульсанти, наприклад, карбамазепін, валпроат, ламотриджин;

(xiii) інгібітори зворотного захвату серотоніну, наприклад, флуоксетин, пароксетин, ситалопрам та сертралін;

(xiv) змішані інгібітори зворотного захвату серотонін-норадреналіну, наприклад, мілнаципран, венлафаксин та дулоксетин;

(xv) інгібітори зворотного захвату норадреналіну, наприклад, ребоксетин;

(xvi) антагоністи тахікініну (NK), зокрема NK-3, NK-2 та NK-1 антагоністи наприклад, (α R,9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7Н-

[1,4]діазоцино[2,1g][1,7]нафтридин-6-13-діон (ТАК-637),

5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етокси-3-(4-фторфеніл)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), ланепітант, дапітант та 3-[[[2-метокси-5-(трифторметокси)феніл]метиламіно]-2-фенілпіперидин (2S,3S).

(xvii) антагоністи мускаринових рецепторів, наприклад, оксибутин, толтеродин, пропіверин, тропсуїнхлорид та дарифенацин;

(xviii) COX-2 інгібітори, наприклад, целекоксиб, рофекоксиб та валдекоксиб;

(xix) неселективні COX інгібітори (переважно з GI захистом), наприклад, нітрофлурбіпрофен

(НСТ-1026);

(xx) кам'яновугільні анальгетики, зокрема, парацетамол;

(xxi) нейролептики, такі як дроперидол;

(xxii) агоністи ванілоїдних рецепторів, наприклад, резинфератоксин;

(xxiii) бета-адренергічні сполуки, такі як пропранолол;

(xxiv) локальні анестетики, такі як мексилетин, лідокаїн;

(xxv) кортикостероїди, такі як дексаметазон;

(xxvi) агоністи та антагоністи рецепторів серотоніну;

(xxvii) холінергічні (нікотинові) анальгетики; та

(xxviii) змішані агенти, такі як Трамадол®.

Таким чином, даний винахід стосується комбінованого продукту, який містить альфа-2-дельта ліганд, PDEV інгібітор та один або декілька інших терапевтичних агентів, таких як один з перерахованих вище, для одночасно, окремого або послідовного застосування в куративному, профілактичному або паліативному лікуванні болю, особливо невропатичного болю.

Комбінація згідно з винаходом може прийматися поодиночі, але один або обидва елементи будуть загалом прийматися в суміші з придатними фармацевтичними ексципієнтами(ами), розбавниками(ами) або носієм(ями), вибраними у відповідності з призначенням шляхом введення та стандартною фармацевтичною практикою. Якщо це є прийнятним, можуть додаватися допоміжні речовини. Допоміжними речовинами є консерванти, антиоксиданти, смакові добавки або барвники. Сполуки винаходу можуть бути швидкого-, уповільненого-, модифікованого-, безперервного-, імпульсного- або контрольованого типу вивільнення.

Елементи комбінації представленого винаходу можуть прийматися, наприклад, але не обмежуючись лише цими, наступними шляхами: орально, буккально або сублінгвально у формі таблеток, капсул, мультів- та наночастинок, гелів, плівок (включаючи, мукрадегезиви), порошків, овул, еліксирів, лозенг (включаючи, рідконаповнені), жувальних гумок, розчинів, суспензій та спреїв. Сполуки згідно з винаходом можуть також прийматися у вигляді осмотичної дозованої форми або у формі високоенергетичної дисперсії, або у вигляді покритих частинок, або у вигляді швидкорозчинних дозованих форм та дозованих форм, що швидко розпадаються, як це описано [Liang та Chen в Ashley Publications, 2001]. Сполуки винаходу можуть прийматися у вигляді кристалічного або аморфного продуктів, висушених сублімацією або розпиленням. Придатні композиції сполук винаходу можуть бути, при необхідності, в гідрофільній або гідрофобній матриці, у вигляді комплексу з іонообмінною смолою, у формі з покриттям або без покриття та інших типах, як описано [в патенті US 6,106,864]. Такі фармацевтичні композиції, наприклад, таблетки, можуть містити ексципієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат натрію, двоосновний фосфат кальцію, гліцин та крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний або тапіоковий), маніт, дезінтегранти, такі як крохмальгліколят натрію, кроскармелоза натрію та певні комплексні силікати, і зв'язувальні

речовини грануляції, такі як полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), тригліцериди, гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), бентонітцукроза, сорбіт, желатин та гуміарабік. Крім того, до твердих композицій можуть додаватися змашувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилбегенат, ПЕГ і тальк, або зволожувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію. Крім того, можуть додаватися полімери, такі як карбогідрати, фосфоліпіди та білки.

Композиції дозованих форм швидкого диспергування або розчинення (КШДР) можуть містити наступні інгредієнти: аспартам, ацесульфам натрію, лимонну кислоту, кроскармелозу натрію, кросповідон, діаскорбінову кислоту, етилакрилат, етилцелюлозу, желатин, гідроксипропілметилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, метилметакрилат, м'ятні смакові агенти, поліетиленгліколь, аеросил, діоксид кременю, крохмальгліколят натрію, стеарилфумарат натрію, сорбіт або ксиліт. Терміни диспергування або розчинення в даному контексті для характеристики КШДР залежать від розчинності використовуваної лікарської речовини, тобто, коли лікарська речовина нерозчинна, може бути одержана дозована форма швидкого диспергування, якщо ж лікарська речовина є розчинною, може бути одержана дозована форма швидкого розчинення.

Тверді дозовані форми, такі як таблетки, виробляють стандартними способами, наприклад, безпосереднім пресуванням або вологою і сухою грануляцією або грануляцією з розплаву, твердінням розплаву або способом екструзії. Ядра таблеток, як можуть бути моно- або багатощаровими, можуть бути покриті відповідними покриттями, відомими в даній галузі.

Тверді композиції подібного типу можуть також застосовуватися як наповнювачі в капсулах, таких як желатинові, крохмальні або ГПМЦ капсули. Серед ексципієнтів перевага в цьому відношенні надається лактозі, крохмалю, целюлозі, молочному цукру або високомолекулярним поліетиленгліколям. Рідкі композиції можуть використовуватися як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах, таких як желатинові капсули. Для водних та масляних суспензій, розчинів, сиропів та еліксирів сполуки згідно з винаходом можуть комбінуватися з різними підсолоджувальними або смаковими агентами, барвниками, емульгаторами та/або суспенгаторами розбавниками, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, метилцелюлоза, альгінова кислота або альгінат натрію, гліцерин, масла, гідроколоїдні агенти та їх комбінація. Крім того, композиції, що містять ці сполуки та ексципієнти, можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для розведення водою або іншими придатними розчинниками перед використанням.

Рідкі препаративні форми включають речовини, суспензії та емульсії, наприклад, розчини у воді або водному пропіленгліколі. Для парентеральних ін'єкцій рідкі композиції можуть бути зроблені у вигляді розчину у водному розчині поліетиленгліколю.

Водні розчини, придатні для орального використання, можуть бути одержані розчиненням активного компонента у воді та, при необхідності,

додаванням придатних барвників, смакових агентів, стабілізаторів та загущувачів. Водні суспензії, придатні для орального використання, можуть бути одержані диспергування тонкоподрібненого активного компоненту у воді з в'язкою речовиною, такою як природна або синтетична смола, камедь, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза та інші добре відомі супендувальні агенти.

Складові комбінації згідно з даним винаходом можуть також призначатись у вигляді ін'єкцій, таких як внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньокірні, інтрадуоденальні, або інтраперитонеальні, внутрішньоартерійні, інтратекальні, інтравентрикулярні, інтрауретральні, інтрастернальні, інтракраніальні, інтраспинальні або підшкірні, або вони можуть вводитись інфузією, безголковими ін'єкціями або за методиками ін'єкцій імплантату. Для таких парентеральних введеннь найкраще використовувати їх у формі стерильного водного розчину, суспензії або емульсії (або системи, що може включати міцели), які можуть містити інші речовини, відомі в галузі, наприклад, достатню кількість солей або вуглеводів, таких як глюкоза, для того, щоб зробити розчин ізотонічним з кров'ю. Водні розчини, при необхідності, повинні бути придатним чином буферизовані! (переважно до pH від 3 до 9). Для деяких форм парентерального введення їх можна використовувати у формі стерильної неводної системи, такої як жирні масла, включаючи моно- або дигліцериди, та жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту. Одержання придатних парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, легко здійснюють за стандартними фармацевтичними методами, добре відомими фахівцям. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для розведення відповідними розчинником (наприклад, стерильною апірогенною водою) перед використанням.

Також елементи комбінації даного винаходу можуть вводитись інтраназально або інгаляцією. Вони зручним чином доставляються у формі сухого порошку (або окремо, або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, або частинок компоненту, змішаних, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнеру під тиском, помпи, аерозольного балону, пульверизатора (переважно, пульверизатора з використанням електрогідродинамічних елементів для одержання тонкодисперсного пилу) або розпилювача з або без використання придатного пропеленту, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134A [торгова марка]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (EFA 227EA [торгова марка]), діоксид вуглецю, інші перфоровані вуглеводні, такі як Перфлуброн (торгова марка), або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском доза може визначатись шляхом встановлення клапану, що забезпечує доставку відміряної кількості.

Контейнер під тиском, помпа, аерозольний балон, пульверизатор або розпилювач можуть містити розчин або суспензію активної речовини, наприклад, в суміші етанолу (необов'язково, водного

етанолу) або придатного агенту для диспергування, розчинення або затриманого вивільнення та пропеленту, як розчинника, який може додатково містити лубрикант, наприклад, триолеат сорбіту. Капсули, блістери та картриджі (зроблені, наприклад, з желатину або ГПМЦ) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть містити порошкову суміш сполуки винаходу, придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та модифікатор ефективності, такий як 1-лейцин, маніт або стеарат магнію. Перед використанням в композиції сухого порошку або в складі суспензії для інгаляції складові комбінації згідно з винаходом повинні бути мікронізовані до розмірів, придатних для доставки інгаляцією (зазвичай вважається менше, ніж 5 мікронів). Мікронізація може досягатись рядом способів, наприклад, змелюванням за допомогою гвинтового реактивного млина, змелюванням в реактивному млину з псевдозрідженим шаром, використанням надкритичної рідинної кристалізації або сухою розпилюванням.

Придатні композиції розчинів для використання в розпилювачі із застосуванням електрогідродинамічних елементів для одержання тонкодисперсного пилу можуть містити від 1мкг до 10мг сполуки згідно з винаходом на запуск, і об'єм такого запуску може змінюватись від 1 до 100мкл. Звичайна композиція може містити сполуку згідно з винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Замість пропіленгліколю можуть використовуватись альтернативні розчинники, наприклад, гліцерин або поліетиленгліколь.

Альтернативно, складові елементи комбінації згідно з винаходом можуть призначатись місцево на шкіру, слизову оболонку, дермально або трансдермально, наприклад, у формі гелю, гідрогелю, лосьйону, розчину, крему, мазі, опилувального порошку, пов'язки, піни, плівки, шкірного пластира, пластинок, імплантату, тампонів, волокон, бандажу, мікроемульсій та їх комбінацій. Для такого застосування сполуки згідно з винаходом можуть бути суспендовані або розчинені, наприклад, в суміші з одною або декількома наступними речовинами: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, сполука поліоксипропілену, здатний до емульгування віск, жирні масла, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди, та жирні кислоти, у тому числі олеїнова кислота, вода, сорбітмоностеарат, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, віски на основі цетилових естерів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт, спирти, такі як етанол. Альтернативно, можуть використовуватись підсилювачі проникнення. Додатково можуть також використовуватись полімери, вуглеводи, білки, фосфоліпіди у формі наночастинок (таких як ніосомі або ліпосомі) або суспендованих або розчинених. Крім того, вони можуть доставлятись з використанням іонтофорезу, електропорації, фонофорезу та сонофорезу.

Альтернативно, складові елементи комбінації згідно з винаходом можуть вводитись ректально, наприклад, у формі супозиторіїв або пєсарій. Вони можуть також вводитись вагінальним шляхом. Наприклад, такі композиції можуть бути одержані змішуванням лікарської речовини з придатними

неподразнювальними ексципієнтами, такими як масло какао, синтетичні естери гліцеридів або поліетиленгліколі, які є твердими при звичайних температурах, але перетворюються в рідкий стан та/або розчиняються в порожнинах з вивільненням лікарської речовини.

Складові елементи комбінації згідно з винаходом можуть також вводитися очним шляхом. Для офтальмологічного використання сполуки можуть використовуватися у вигляді мікронізованої суспензії в ізотонічному, рН доведеному, стерильному розчині солі, або, переважно, у вигляді розчинів в ізотонічному, рН доведеному, стерильному розчині солі. Може додаватися полімер, такий як зшити поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, полімер целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза), або гетерополісахаридний полімер (наприклад, гелеподібна камедь). Альтернативно, вони можуть бути введені в мазі, такі як вазелін або мінеральне масло, включені в імпланти, що піддаються біодеструкції (наприклад, гемостатичні губки, колаген) або не піддаються біодеструкції (наприклад, силікон), пластинки, краплі, лінзи або доставляються через партикулярні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Рецептури можуть бути необов'язково поєднані з консервантами, такими як хлорид бензалконію. Крім того, вони можуть доставлятися з використанням іонтофорезу. Вони можуть також доставлятися до очей, використовуючи, наприклад, але не обмежуючись лише ними, краплі для очей.

Складові елементи комбінації згідно з винаходом можуть також використовуватися в поєднанні з циклодекстрином. Циклодекстрини, як відомо, утворюють комплекси включення та невключення з молекулами лікарської речовини. Утворення комплексу лікарська речовина-циклодекстрин може змінювати розчинність, швидкість розчинення, смак, біодоступність та/або характеристики стабільності молекули лікарської речовини. Комплекс лікарська речовина-циклодекстрин загалом є придатними для більшості дозованих форм та шляхів введення. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з лікарською речовиною, циклодекстрин може використовуватися як допоміжна добавка, наприклад, як носій, розбавник або солюбілізатор. Загалом найбільш використовуваними є альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини і відповідні приклади описані [в WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 та WO-A-98/55148].

Термін "введений" включає доставку вірусним та невірусним способами. Механізми вірусної доставки включають, але не обмежуються ними: аденовірусні вектори, аденоасоційовані вірусні (AAB) вектори, герпетичні вірусні вектори, ретровірусні вектори, лентівірусні вектори та бакуловірусні вектори. Механізми невірусної доставки включають опосередковану ліпідами трансфекцію, ліпосоми, імуноліпосоми, ліпофектин, катіонні ліцеві амфіфіли (CFAs) та їх комбінацію. Шляхи для таких механізмів доставки включають, але не обмежуються ними: слизовий, назальний, оральний, парентеральний, шлунково-кишковий, місцевий або сублінгвальний шляхи.

Таким чином, подальший аспект даного вина-

ходу охоплює фармацевтичну композицію, яка містить комбінацію, що включає альфа-2-дельта ліганд, за винятком габапентину, прегабаліну, PDEV інгібітор та придатний ексципієнт, розбавник або носій. Альтернативно, виключення може стосуватись сполук формул (i)-(xxv) [за заявкою PCT/IB02/01146]. Відповідно, композиція є придатною для застосування при лікуванні болю, особливо, нейропатичного болю.

В альтернативному аспекті представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить синергічну комбінацію, що включає альфа-2-дельта ліганд, PDEV інгібітор та придатний ексципієнт, розбавник або носій. Відповідно, композиція є придатною для застосування при лікуванні болю, особливо, нейропатичного болю.

При призначенні композиції тваринам термін "фармацевтична", використовуваний тут, може бути замінений на "ветеринарна".

Складові елементи фармацевтичного препарату переважно знаходяться одиничній дозованій формі. В такій формі препарат підрозділяється на одиничні дози, що містять придатні кількості активного компоненту. Одинична дозована форма може бути упакованим препаратом, упаковка містить дискретні кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули та порошки у флаконах або ампулах. Також, одинична дозована форма може бути капсулою, таблеткою, пакетиком або лозенге, або вона може бути придатною кількістю будь-якої з цих упакованих форм. Кількість активного компоненту в одиничній дозі препарату може змінюватися або регулюватися відповідно до конкретного застосування та ефективності активних компонентів. Загалом, лікування починають з малих доз, які є меншими, ніж оптимальна доза сполук. Після цього дозу збільшують невеличкими приростами доти, поки в даних обставинах не буде досягнуто оптимального ефекту. Для зручності загальна денна доза може бути розподілена і призначена, за бажанням, частинами протягом дня.

Для ветеринарного застосування комбінацію сполук даного винаходу або їх ветеринарно придатних солей або сольватів призначають у вигляді відповідної придатно композиції згідно зі стандартною ветеринарною практикою, а ветеринарна хірургія буде визначати дозовий режим та шлях введення, який буде найбільш прийнятним для конкретної тварини.

Біологічні приклади

Способи

Тварини

Самців щурів Sprague Dawley (200-250g), одержаних від Charles River, (Margate, Kent, Великобританія) розселяли групами по 6 тварин. Усіх тварин тримали з 12-годинним циклом світло/темрява (світло вмикали в 07 год. 00 хвил.) з вільним режимом харчування та пиття. Усі експерименти проводили за допомогою експертів, що не знали про лікування ліками.

CCI хірургія у щурів

Тварин анестезували ізофлураном. Сідничний нерв перев'язували, як раніше було описано [Bennett та Xie, 1988]. Тварин поміщали у гомеотермічну оболонку для проведення процедури. Після хірургічного приготування сідничний нерв виводи-

ли на середню частину стегна шляхом розсікання *biceps femoris*. Проксимально по відношенню до розділення сідничного нерва на три гілки, вивільняли приблизно 7 мм нерва від прилеглих тканин та накладали 4 лігатури (4-0 шовк), зав'язуючи петлю навколо нього, на відстані приблизно 1мм одна від одної. Надрізування закривали тканинами та лікували рану шляхом місцевого застосування антибіотиків.

Вплив комбінацій на підтримання CCI-індукованої статичної та динамічної алодинії

Дослідження доза - відповідь для габапентину та силденафілу спочатку здійснювали окремо на CCI моделі. Комбінації досліджували згідно з фіксованою моделлю дослідження. Здійснювали дослідження доза - відповідь для кожного фіксованого співвідношення доз комбінацій. В кожний досліджуваний день базову лінію для порогів відсмикування лапи на голковий стимул (PWT) згідно з von Frey та латентного періоду на стимул бавовняним тампоном (PWL) визначали перед введенням лікарського засобу. Габапентин вводили безпосередньо перорально, після цього проводили введення силденафілу та повторно визначали PWT та PWL протягом 5 годин. Дані виражали на момент часу 2 години як для статичних, так і для динамічних даних, оскільки ця точка часу представляє собою пікове значення антиалодинічного ефекту.

Оцінка алодинії

Статичну алодинію вимірювали, використовуючи голки Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, США). Тварин поміщали в дротяні клітки з піддоном, що дає можливість доступу знизу до лап. Тварин витримували у цих клітках перед початком експерименту. Статичну алодинію досліджували шляхом торкання поверхні підошви правої задньої лапи тварин голками у порядку наростання сили (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1 та 29г) протягом періоду часу до 6 секунд. Коли встановлювали відповідь відсмикування лапи, проводили повторний аналіз, починаючи з наступної спадної голки von Frey до тих пір, поки не отримували відповіді. Найбільша сила 29г піднімання лапи, а також настання відповіді, таким чином вважалися, кінцевою точкою. Найнижчу силу, яка необхідна для того, щоб викликати відповідь, реєстрували як PWT у грамах.

Динамічну алодинію оцінювали шляхом легкого погладжування підошвенної поверхні задньої лапи бавовняним тампоном. Необхідно проводити цю процедуру зі щурами, які повністю звикли до навколишнього середовища, та які не були досить активними для уникнення реєстрації загальної моторної активності. Проводили, принаймні, три вимірювання у кожній точці часу середнього значення, що представляє собою латентний період відсмикування лапи (PWL). Якщо не було реакції протягом 15 секунд, то закінчували проведення процедури та оцінювали цей час відсмикування. Таким чином, 15 секунд представляє собою значення, коли відсутнє відсмикування. Відсмикування у відповідь часто супроводжується повторюваним дрижанням та облизуванням лапи. Динамічна алодинія вважалася такою, що присутня у тварин, якщо тварини відповідали на стимул за допомогою бавовняного тампону за 8 секунд перед погладжу-

ванням.

Результати

Вплив габапентину та силденафілу окремо на CCI-індуковану статичну та динамічну алодинію

Габапентин залежно від дози (10-100мг/кг, перорально) блокує підтримання як статичної, так і динамічної алодинії з мінімальною ефективною дозою (NEO) 10мг/кг (Фіг.1, 2). Доза 10мг/кг викликає повну блокаду цих відповідей. Силденафіл залежно від дози (10-30мг/кг, підшкірно) блокує підтримання статичної алодинії з мінімальною ефективною дозою 10мг/кг, а доза 30мг/кг викликає приблизно 60%-ну блокаду (Фіг.1). Силденафіл має більш м'який вплив на підтримання динамічної алодинії, при цьому MED 30мг/кг забезпечує 25%-ну блокаду (Фіг.2).

Вплив комбінації габапентину та силденафілу на CCI-індуковану статичну алодинію

Габапентин та силденафіл мали пік антиалодинічної активності через 2 години після введення на CCI-індукованій статичній моделі. Таким чином, для ясного розуміння усі дані стосовно комбінації виражали у цій точці часу. Габапентин та силденафіл вводили при фіксованому дозовому співвідношенні 1:10, 1:1, 10:1 та 20:1. Наступні співвідношення 1:10 та 20:1 комбінації габапентину та силденафілу викликали адитивну взаємодію (Фіг.3). Проте, фіксовані співвідношення доз 1:1 та 10:1 демонстрували синергізм для статичної алодинії, при повній блокаді за допомогою загальної дози 20мг/кг та 11мг/кг відповідно (Фіг.3). Комбінація 1:1 представляє десятикратне зниження дози габапентину та трикратне зниження дози силденафілу, коли вводиться окремо, у той час, як співвідношення 1:1 представляє десятикратне зниження дози габапентину та тридцятикратне зниження дози силденафілу при введенні окремо.

Вплив комбінації габапентину та силденафілу на CCI-індуковану динамічну алодинію

Габапентин та силденафіл мали пік антиалодинічної активності через 2 години після введення на CCI-індукованій динамічній моделі. Таким чином, для ясного розуміння усі дані стосовно комбінації виражали у цій точці часу. Габапентин та силденафіл вводили при фіксованому дозовому співвідношенні 1:10, 1:1, 10:1 та 20:1. Подібні зі статичною алодинією дані спостерігали при динамічній алодинії. Наступні співвідношення 1:10 та 20:1 комбінацій габапентину та силденафілу викликали адитивну взаємодію (Фіг.4). Проте, фіксовані співвідношення доз 1:1 та 10:1 демонстрували синергізм для статичної алодинії, при повній блокаді загальною дозою 20мг/кг та 11мг/кг, відповідно (Фіг.4). Комбінація 1:1 представляє десятикратне зниження дози габапентину та трикратне зниження дози силденафілу, коли вводиться окремо, у той час, як співвідношення 1:1 представляє десятикратне зниження дози габапентину та тридцятикратне зниження дози силденафілу при введенні окремо.

Подібні експерименти також здійснювали на тій же моделі для іншого альфа-2-дельта ліганду (прегабаліну) в комбінації з силденафілом, а також з габапентином та для іншого PDEV інгібітора, 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)-2-пропоксифеніл]-2-піридин-2-ілметил-2,6-

дигідропіразоло[4,3-дипіримідин-7-ону (Сполука AA). Результати цих експериментів наведені ниж-

че в табличній формі (Таблиці 1 і 2).

Таблиця 1

Співвідношення прегабалін-силденафіл	Прегабалін (мг/кг)	Силденафіл (мг/кг)	% усунення алодинії	Загальна доза	Взаємодія
1 : 0	30	-	100	30	-
0 : 1	-	30	50	30	-
1 : 1	10	10	100	20	Синергізм
10 : 1	10	1	100	11	Синергізм

Таблиця 2

Співвідношення габапентин: сполука AA	Габапентин (мг/кг)	Силденафіл (мг/кг)	% усунення алодинії	Загальна доза	Взаємодія
1 : 0	100	-	100	30	-
0 : 1	-	30	50	30	-
10 : 1	10	1	100	20	Синергізм

Вплив комбінацій прегабаліну та силденафілу на CCl-індуковану статичну алодинію

Прегабалін та силденафіл мали пік антиалодинійної дії через 2 години після прийому на CCl-індукованій статичній моделі. Прегабалін та силденафіл призначалися при фіксованих дозових співвідношеннях 1:1 та 10:1. Ці фіксовані дозові співвідношення демонстрували синергізм і повністю блокували статичну алодинію при загальній дозі 20мг/кг та 11мг/кг, відповідно. Комбінація 1:1 представляє втричі нижчу дозу прегабаліну та втричі нижчу дозу силденафілу, коли вони призначаються окремо, в той час як співвідношення 1:1 представляє втричі нижчу дозу прегабаліну та в 30-разів нижчу дозу силденафілу, коли вони призначаються окремо.

Вплив комбінацій габапентину та сполуки AA на CCl-індуковану статичну алодинію

Габапентин та сполука AA мали пік антиалодинійної дії через 2 години після прийому на CCl-індукованій статичній моделі. Габапентин і сполука AA призначалися при фіксованому дозовому співвідношенні 10:1. Це фіксоване дозове співвідношення демонструвало синергізм для статичної алодинії, повністю блокуючи її при загальній дозі 11мг/кг, відповідно. Співвідношення 1:1 представляє в 10-разів нижчу дозу габапентину та в 30-разів нижчу дозу сполуки AA, коли вони призначаються окремо.

Придатні PDEV інгібітори даного винаходу можуть бути одержані способами, які описані у вищезгаданій патентній літературі або є очевидними фахівцю на основі цих документів.

Придатні альфа-2-дельта ліганди згідно з представленим винаходом можуть бути одержані способами, що описуються тут нижче, або у вищезгаданій патентній літературі, або є очевидними фахівцю на основі цих документів.

Хімічні приклади

Приклад 1

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти гідрохлорид (R)-2,6-диметилнон-2-ен. До (S)-цитронелілброміду (50г, 0,228моль) в ТГФ (800мл) при 0°C додавали LiCl (4,3г), після чого додавали CuCl₂ (6,8г). Через 30 хвилин додавали хлорид

метилмагнію (152мл 3М розчину в ТГФ, Aldrich) і розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 10 годин розчин охолоджували до 0°C і обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Одержані два шари розділяли і водну фазу екстрагували етером. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) і концентрували з одержанням (R)-2,6-диметилнон-2-ену. 32,6г; 93%. Використовували без подальшого очищення. ¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) δ 5,1 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,6 (с, 3H), 1,3 (м, 4H), 1,2 (м, 2H), 0,8 (с, 6H); ¹³C ЯМР (100мгц; CDCl₃) δ 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

(R)-4-Метилгептанова кислота. До (R)-2,6-диметилнон-2-ену (20г, 0,13моль) в ацетоні (433мл) додавали розчин CrO₃ (39г, 0,39моль) в H₂SO₄ (33мл)/H₂O (146мл) протягом 50 хвилин. Через 6 годин додавали додаткову кількість CrO₃ (26г, 0,26моль) в H₂SO₄ (22мл)/H₂O (100мл). Через 12 годин розчин розбавляли насиченим розчином солі і розчин екстрагували етером. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) і концентрували. Флеш-хроматографією (градієнт від 6:1 до 2:1 гексан/EtOAc) отримували (R)-4-метилгептанову кислоту у вигляді масла. 12,1г; 65%. МС, m/z (відносна інтенсивність): 143 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгептапоїл)-5-фенілоксазолідин-2-он. До (R)-4-метилгептанової кислоти (19г, 0,132моль) та триетиламіну (49,9г, 0,494моль) в ТГФ (500мл) при 0°C додавали триметилацетилхлорид (20г, 0,17моль). Через 1 годину додавали LiCl (7,1г, 0,17моль), після чого додавали (4R,5S)-(+)-4-метил-5-феніл-2-оксазолідинон) 3 (30г, 0,17моль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і через 16 годин фільтрат видаляли фільтрацією і розчин концентрували при зниженому тиску. Флеш-хроматографією (7:1 гексан/EtOAc) отримували (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилгептапоїл)-5-фенілоксазолідин-2-он у вигляді масла. 31,5г; 79%. [α]_D²⁵ = +5,5 (с 1 в CHCl₃). МС, m/z (відносна інтенсивність): 304 [M+H, 100%].

(3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)-октанової кислоти трет-бутиловий естер. До (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-

метилгептаноїл)-5-фенілоксазолідин-2-ону (12,1г, 0,04моль) в ТГФ (200мл) при -50°C додавали біс(триметилсиліл)амід натрію (48мл 1М розчину в ТГФ). Через 30 хвилин додавали трет-бутилбромацетат (15,6г, 0,08моль). Розчин перемішували протягом 4 годин при -50°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 16 годин додавали насичений водний розчин хлориду амонію і два шари розділяли. Водну фазу екстрагували етером, і об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографією (9:1 гексан/EtOAc) отримували трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, 12г; 72%. $[\alpha]_D^{25} = +30,2$ (с 1 в CHCl₃). ¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) δ 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38, 20,13, 14,50, 14,28.

(S)-2-((R)-2-Метилпентил)бурштинової кислоти 4-трет-бутиловий естер. До трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти (10,8г, 0,025моль) в H₂O (73мл) та ТГФ (244мл) при 0°C додавали попередньо змішаний розчин LiOH (51,2мл 0,8М розчин) та H₂O₂ (14,6мл 30% розчину). Через 4 години додавали додатково 12,8мл LiOH (0,8М розчин) та 3,65мл H₂O₂ (30% розчин). Через 30 хвилин додавали бісульфіт натрію (7г), сульфат натрію (13г) та воду (60мл), після чого додавали гексан (100мл) та етер (100мл). Два шари розділяли і водний шар екстрагували етером. Об'єднані органічні фази концентрували до масла, яке потім розчиняли в гептані (300мл). Одержану тверду речовину відфільтровували і фільтрат сушили (MgSO₄) та концентрували з одержанням 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)бурштинової кислоти (6г, 93%), який зразу ж використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 257 [M+H, 100%].

(3S,5R)-3-Бензилоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти трет-бутиловий естер. Розчин 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)бурштинової кислоти (6,0г, 23,22ммоль) та триетиламіну (3,64мл, 26,19ммоль) в толуолі (200мл) обробляли дифенілфосфорилазидом (5,0мл, 23,22ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. Після того, як реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом 3 годин і швидко охолоджували, додавали бензиловий спирт (7,2мл, 69,7ммоль) і розчин нагрівали протягом додаткових 3 годин. Після того, як реакційна суміш охолоджувалась, її розбавляли етиловим етером (200мл) і об'єднані органічні шари промивали послідовно насиченим розчином NaHCO₃ та насиченим розчином солі і сушили (Na₂SO₄). Сконцентрований органічний компонент очищали хроматографією (РХСТ), елюючи сумішшю 8:1 гексан : етилацетат з одержанням трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти (6,4г, 75,8%). МС: M+1: 364,2, 308,2.

(3S,SR)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти трет-бутиловий естер. Розчин трет-бутилового естеру (3S,SR)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-

метилоктанової кислоти (2,14г, 5,88ммоль) в ТГФ (50мл) обробляли Pd/C (0,2г) та H₂ при 50 psi протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували і концентрували до масла у вакуумі з одержанням трет-бутилового естеру (3S,SR)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти з кількісним виходом. МС: M+1: 230,2, 174,1.

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти гідрохлорид. Суспензію трет-бутилового естеру (3S,5R)-аміно-5-метилоктанової кислоти (2,59г, 11,3ммоль) в 6N HCl (100мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 18 годин, охолоджували і фільтрували через Celite. Фільтрат концентрували у вакуумі до 25мл і одержані кристали збирали та сушили з одержанням гідрохлориду (3S,SR)-3-аміно-5-метилоктанової кислоти, т.пл. 142,5-142,7°C (1,2г, 50,56%). Другу порцію (0,91г) отримували з фільтрату. Аналіз. Розраховано для C₉H₁₉NO₂·HCl: C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91. Отримано: C: 51,69, H: 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63.

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанової кислоти гідрохлоридна сіль. 5,3г 4-трет-бутилового естеру 2S-(2R-метилпентил)бурштинової кислоти, що містився в 30мл метил-трет-бутилового етеру піддавали взаємодії при кімнатній температурі з 3,5мл триетиламіну і потім з 6,4г дифенілфосфорилазиду. Після того, як внаслідок екзотермічності процесу, реакційна суміш нагрівалася до 45°C, її перемішували протягом принаймні 4 годин, і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури та відстоюватися, поки фази не розділялися. Нижній шар відкидали, а верхній шар промивали водою, і потім розбавленим водним розчином HCl. Потім верхній шар об'єднували з 10мл 6N водного розчину HCl, і перемішували при 45-65°C. Реакційну суміш концентрували вакуумною перегонкою до приблизно 10-14мл і залишали кристалізуватися, одночасно охолоджуючи до приблизно 5°C. Після збирання продукту фільтрацією його промивали толуолом та ресуспендували в толуолі. Продукт сушили нагріванням у вакуумі, одержуючи 2,9г (67%) кристалічного продукту білого кольору. Продукт можна перекристалізувати з водної HCl. Т.пл. 37°C, ¹H ЯМР (400МГц, D₆ DMSO) δ 0,84-0,88 (перекривання д і т, 6H), 1,03-1,13 (м, 1H), 1,16-1,37 (м, 4H), 1,57-1,68 (м, 2H), 2,55 (дд, 1H, J=7,17Гц), 2,67 (дд, 1H, J=6,17Гц), 3,40 (м, 1H), 8,1 (шс, 3H), 12,8 (шс, 1H).

Приклад 2

(3S,5R)-Аміно-5-метилгептанова кислота
Метансульфонової кислоти (S)-3,7-диметилпент-6-еніловий естер. До S-(-)-цитронелолу (42,8г, 0,274моль) та триетиламіну (91мл, 0,657моль) в CH₂Cl₂ (800мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (26мл, 0,329моль) в CH₂Cl₂ (200мл). Через 2 години при 0°C розчин промивали 1N розчином HCl, потім насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла (60,5г, 94%), яке використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 139 [100%], 143 [100%].

(R)-2,6-Диметилпент-2-ен. До (S)-3,7-диметилпент-6-енілового естеру метансульфонової кислоти (60г, 0,256моль) в ТГФ (1л) при 0°C додавали літійалюмінійгідрид (3,8г, 0,128моль). Через 7

годин додавали додатково 3,8г літійалюмінійгидриду і розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 18 годин додавали додатково ще 3,8г літійалюмінійгидриду. Ще через 21 годину реакційну суміш обережно гасили 1N лимонною кислотою і розчин додатково розбавляли насиченим розчином солі. Одержані дві фази розділяли і органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла, яке використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 139 $[M+H, 100\%]$.

(R)-4-Метилгексанова кислота. Використовували методику, аналогічну синтезу (R)-4-метилгептанової кислоти, з одержанням кислоти у вигляді масла (9,3г, 56%). ІЧ (плівка) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; МС, m/z (відносна інтенсивність): 129 $[M+H, 100\%]$.

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилгексаноїл)-5-фенілоксазолідин-2-он.

Використовували методику, аналогічну синтезу (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилгептаноїл)-5-фенілоксазолідин-2-ону, з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла (35,7г, 95%). МС, m/z (відносна інтенсивність): 290 $[M+H, 100\%]$.

(3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-іл)метаноїл]гептанової кислоти трет-бутиловий естер. Використовували методику, аналогічну одержанню трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти, з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла (7,48г; 31%). МС, m/z (відносна інтенсивність): 178 $[100\%]$, 169 $[100\%]$; $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ (с 1 в CHCl_3).

(S)-2-((R)-2-Метилбутил)бурштинової кислоти 4-тре/п-бутиловий естер.

(3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-іл)метаноїл]гептанової кислоти трет-бутиловий естер (7,26г, 0,018моль) в H_2O (53мл) та ТГФ (176мл) при 0°C додавали попередньо змішаний розчин LiOH (37мл 0,8М розчину) та H_2O_2 (10,57мл 30% розчину) і розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 2 години додавали бісульфіт натрію (7г), сульфід натрію (13г) і воду (60мл) і два шари розділяли, і водний шар екстрагували етером. Об'єднані органічні фази концентрували з одержанням масла, яке розчиняли в гептані (200мл). Одержану тверду речовину відфільтровували, і фільтрат сушили (MgSO_4) та концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла (4,4г), яке використовували без подальшого очищення. МС, m/z (відносна інтенсивність): 243 $[100\%]$.

(3S,5R)-3-Бензилоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти трет-бутиловий естер. Цю сполуку отримували, як описано вище, виходячи з 4- трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилбутил)бурштинової кислоти, з одержанням трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти у вигляді масла (73,3% вихід). ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,84 (т, 3H, $J=7,33\text{Гц}$), 0,89 (д, 3H, $J=6,60\text{Гц}$), 1,12-1,38 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,43-1,59 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 5,07 (т, 2H, $J=12,95\text{Гц}$) і 7,28-7,34 (м, 5H).

(3S,5R)-Аміно-5-метилгептанової кислоти трет-бутиловий естер. Цю сполуку отримували, як описано вище, виходячи з трет-бутилового естеру (3S,SR)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилгептанової кислоти замість трет-бутилового естеру (3S,5P)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислоти, з одержанням вказаної у заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,84 (перекривання т і д, 6H), 1,08-1,16 (м, 2H), 1,27-1,30 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,62 (шс, 2H), 2,15 (дд, 1H, $J=8,54$ та $15,62\text{Гц}$), 2,29 (дд, 1H, $J=4,15$ та $15,37\text{Гц}$) та 3,20 (шс, 2H).

(3S,5R)-Аміно-5-метилгептанової кислоти гідрохлорид. Суспензію трет-бутилового естеру (3S,5R)-аміно-5-метилгептанової кислоти (1,44г, 6,69ммоль) в 3N HCl нагрівали при кипінні протягом 3 годин, фільтрували через Celite і концентрували до сухого залишку. Розтиранням одержаної твердої речовини в етиловому етері отримували гідрохлорид (3S,5R)-3-аміно-5-метилгептанової кислоти, (0,95г, 85%), т.пл. $126,3-128,3^\circ\text{C}$. Аналіз. Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C: 48,65, H: 9,29, N: 7,09, Cl: 17,95. Отримано: C: 48,61, H: 9,10, N: 7,27, Cl: 17,87 МС: $M+1$: 160,2

Приклад 3

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанова кислота

(B)-4-Метилоктанова кислота. Хлорид літію (0,39г, 9,12ммоль) та хлорид міді (I) (0,61г, 4,56ммоль) об'єднували в 45мл ТГФ при температурі навколишнього середовища і перемішували протягом 15 хвилин, потім охолоджували до 0°C і в цей же час додавали бромід етилмагнію (1М розчин в ТГФ, 45мл, 45ммоль). Додавали краплями (S)-цитронелілбромід (5,0г, 22,8ммоль) і розчин залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом ночі. Реакцію зупиняли обережним додаванням насиченого розчину NH_4Cl (водн.) і перемішували з Et_2O на насиченим розчином NH_4Cl (водн.) протягом 30 хвилин. Фази розділяли, і органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували. Сирий (R)-2,6-диметилдец-2-ен використовували без очищення. До розчину (R)-2,6-диметилдец-2-ену (3,8г, 22,8ммоль) в 50мл ацетону при 0°C додавали реагент Джонса (2,7М в H_2SO_4 (водн.)), 40мл, 108ммоль) і розчин залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом ночі. Суміш розподіляли між Et_2O та H_2O , фази розділяли, і органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4) і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (8:1 гексан: EtOAc) з одержанням 2,14г (59%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла: НРМС: m/z 156,9 ($M+$). Реагент Джонса готували у вигляді 2,7М розчину об'єднанням 26,7г CrO_3 , 23мл H_2SO_4 та розведенням до 100мл за допомогою H_2O .

(4R,5S)-4-Метил-3-((R)-4-метилоктаноїл)-5-фенілоксазолідин-2-он. До (R)-4-метилоктанової кислоти (2,14г, 13,5ммоль) в 25мл CH_2Cl_2 при 0°C додавали 3 краплі ДМФ, після чого додавали оксалілхлорид (1,42мл, 16,2ммоль), в результаті чого починалось інтенсивне виділення газу. Розчин зразу ж нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 30

хвилин і концентрували. Тим часом до розчину оксазолідину (2,64г, 14,9ммоль) в 40мл ТГФ при -78°C додавали краплями н-бутиллітії (1,6М розчин в гексані, 9,3мл, 14,9ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, в цей же час додавали краплями хлорангідрид в 10мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при -78°C, потім зразу ж нагрівали до температури навколишнього середовища і гасили насиченим NH_4Cl . Суміш розподіляли між Et_2O і насиченим NH_4Cl (водн.), фази розділяли, і органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували з одержанням 3,2г вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. НРМС: m/z 318,2 (M^+).

(3S,5R)-5-Метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)-нонанової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину діізопропіламіну (1,8мл, 12,6ммоль) в 30мл ТГФ при -78°C додавали н-бутиллітії (1,6М розчин в гексані, 7,6мл, 12,1ммоль), і суміш перемішували 10 хвилин, в цей же час додавали краплями (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метилоктаноїл)-5-фенілоксазолідин-2-он (3,2г, 10,1ммоль) в 10мл ТГФ. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, додавали швидко краплями трет-бутилбромацетат (1,8мл, 12,1ммоль) при -50°C, і суміш залишали повільно нагріватися до 10°C близько 3 годин. Суміш розподіляли між Et_2O та насиченим NH_4Cl (водн.), фази відокремлювали, і органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (16:1 до 8:1 гексан : EtOAc) з одержанням 2,65г (61%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної кристалічної речовини, т.пл.=84-86°C. $[\delta]_D^{23} +17,1$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

(S)-2-((R)-2-Метилгексил)бурштинової кислоти 4-трет-бутиловий естер. До розчину трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)нонанової кислоти (2,65г, 6,14ммоль) в 20мл ТГФ при 0°C додавали попередньо охолоджений (0°C) розчин моногідрату LiOH (1,0г, 23,8ммоль) і пероксид водню (30ваг.% водний розчин, 5,0мл) в 10мл H_2O . Суміш інтенсивно перемішували протягом 90 хвилин, потім нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 90 хвилин. Реакційну суміш гасили при 0°C додаванням 100мл 10% NaHSO_3 (водн.), потім екстрагували Et_2O . Фази відокремлювали, і органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4) і концентрували. Вказану в заголовку сполуку використовували без очищення.

(3S,5R)-3-Бензилоксикарбоніламіно-5-метилнонанової кислоти трет-бутиловий естер. Цю сполуку отримували подібному тому, як це описано вище, виходячи з 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилгексил)бурштинової кислоти замість 4-трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)бурштинової кислоти, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (71,6% вихід). ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,81 (т, 3H, $J=4,40\text{Гц}$), 0,85 (д, 3H, $J=6,55\text{Гц}$), 1,06-1,20 (м, 7H), 1,36 (с, 9H), 1,38-1,50 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 3,99 (м, 1H), 5,02 (м+с, 3H) і 7,28-7,28 (м, 5H).

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанової кислоти трет-бутиловий естер. Цю сполуку отримували, як

описано вище, виходячи з трет-бутилового естеру (3S,SR)-бензилоксикарбоніламіно-5-метилнонанової кислоти замість трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-бензилоксикарбоніламіно-5-метилоктанової кислота. Вихід =97%. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3) δ 0,82 (перекривання д і т, 6H), 1,02-1,08 (м, 1H), 1,09-1,36 (м, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,47 (шс, 1H), 1,80 (с, 2H), 2,13 (дд, 1H, $J=8,54$ і 15,61Гц) і 2,27 (дд, 1H, $J=4,15$ і 15,38Гц).

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилнонанової кислоти гідрохлорид. Суміш трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-аміно-5-метилнонанової кислоти (1,50г, 6,16ммоль) в 3N HCl (100мл) нагрівали при кипінні протягом 3 годин, фільтрували гарячим через Celite і концентрували до 30мл у вакуумі. Одержані кристали збирали, промивали додатково кількістю 3N HCl і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки, т.пл. 142,5-143,3°C. Додаткову порцію отримували з фільтрату, одержували 1,03г (70,4%). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85. Одержано: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. МС: $\text{M}+1$: 188,1.

Приклад 4

(2R,4R)-2-Амінометил-4-метилгептанова кислота

5R-Метил-3R-(48-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанова кислота. Розчин трет-бутилового естеру (3R,5R)-5-метил-3-((4S,5R)-4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти (3,9г, 9,34ммоль) в дихлорметані (150мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (7,21мл, 93,4мл) і перемішували протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища. Після того, як розчинники і реагент були видалені у вакуумі одержаний залишок розтирали в 100мл гексану з одержанням 3,38 г вказаної в заголовку сполуки (100%) т.пл. 142-143°C.

[4R-Метил-2R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)гептил]-карбамінової кислоти бензиловий естер. Розчин 5R-метил-3R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислота (1,98г, 5,48ммоль) та триетиламіну (0,92мл, 6,57ммоль) обробляли дифенілфосфорилазидом (1,2мл, 5,48ммоль), перемішували 30 хвилин при температурі навколишнього середовища і потім нагрівали при кипінні протягом 3 годин. Після короткого охолодження реакційну суміш обробляли бензиловим спиртом (2,8мл, 27,4ммоль) і нагрівали протягом додаткових 3 годин при кипінні. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етиловим етером (150мл), промивали послідовно насиченим NaHCO_3 та насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі до масла. Хроматографією (РХСТ, елювання 4:1 гексан : етилацетат) одержували вказану в заголовку сполуку (2,0г, 78,3%) у вигляді масла. МС $\text{M}+1=467,1$.

2R-(Бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептанова кислота. Розчин бензилового естеру 4R-метил-2R-(4S-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)гептил]карбамінової кислоти (4,12г, 8,83ммоль) в суміші 3:1 ТГФ : вода (100мл) охолоджували до 0°C і обробляли сумішшю 0,8N LiOH (17,5мл, 14ммоль) та 30% H_2O_2 (4,94ммоль, 44ммоль). Після того, як реакційну су-

міш перемішували на холоді протягом 3 годин, її гасили суспензією NaHSO_3 (2,37г) і Na_2SO_3 (4,53г) у воді (30мл) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етиловим етером (200мл), розподіляли, і органічний шар промивали насиченим розчином солі і сушили (MgSO_4). Сконцентрований органічний екстракт хроматографували (РХСТ), елюючи етилацетатом, з одержанням 1,25г 2R-(бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептапової кислоти (46%). MS $M+1=308,1$.

(2R,4R-2-Аміно-4-метилгептанової кислоти гідрохлорид. Суміш 2R-(бензилоксикарбоніламінометил)-4R-метилгептанової кислоти (1,25г, 4,07ммоль) та Pd/C (20%, 0,11г) в метанолі (50мл) гідрували при 50 psi протягом 18 годин. Після того, як каталізатор видаляли фільтрацією, розчинник видаляли у вакуумі і одержану тверду речовину розтирали з етером, отримуючи (2S,4R)-2-аміно-4-метилгептанової кислоти гідрохлорид (0,28г, 40%), т.пл. 226,3-228,0°C. MS $M+1=174,0$. Аналіз. Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C: 61,75 N: 11,06 N: 8,00. Одержано C: 61,85 N: 10,83 N: 8,01.

Приклад 5

2-Амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти гідрохлорид.

2-Ціано-4,4-диметилгепта-2,6-дієнкової кислоти етиловий естер. Розчин 2,2-диметилпент-4-еналу (5,0г, 44ммоль), етилового естеру ціанооцтової кислоти (5,12мл, 48ммоль), піперидину (1,3мл, 14ммоль) та оцтової кислоти (4,52мл, 80ммоль) в 170мл толуолу нагрівали при кипінні протягом 18 годин в колбі, обладнаній насадкою Діна-Старка. Декількамл води збирали в уловлювачі. Реакційну суміш охолоджували і промивали 1N HCl, NaHCO_3 та насиченим розчином солі, послідовно. Органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували до масла. Це масло хроматографували, елюючи 20% EtOAc в гексані з одержанням комбінації двох партій, загальною масою 8,3г (91%). ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3): δ 1,28 (с, 6H), 1,32 (т, 3H, J=7Гц), 2,26 (д, 2H, J=7,6Гц), 4,27 (к, 2H, J=7,2Гц), 5,08 (д, 1H, J=12Гц), 5,10 (д, 1H, J=4Гц), 5,72 (м, 1H).

2-Амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти гідрохлорид. 2-Ціано-4,4-диметилгепта-2,6-дієнкової кислоти етиловий естер (5,88г, 28ммоль) розчиняли в суміші 91мл етанолу та 6мл HCl і обробляли 0,4г PtO_2 . Реакцію проводили в атмосфері водню при тиску 100 psi при кімнатній температурі протягом 15 годин. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували з одержанням 3,8г цільового продукту етилового естеру 2-амінометил-4,4-диметилгептанової кислоти у вигляді масла. MS (XIAT): 216,2 ($M+1$)⁺. Це масло нагрівали в 75мл 6N HCl протягом 18 годин. Під час того, як реакційну суміш охолоджували, утворювався осад. Тверду речовину відфільтровували, промивали додатковою кількістю розчину HCl і розтирали з етером, отримуючи чисту сполуку, вказану в заголовку. MS (XIAT): 188,1 ($M+1$)⁺. 186,1 ($M-1$)⁺. ^1H ЯМР (400МГц; CD_3OD): 0,91 (9H, м), 1,30 (5H, м), 1,81 (дд, 1H, J=7,2Гц, 14,4Гц), 2,72 (1H, м), 3,04 (2H, м); Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85; Отримано: C: 53,83, H: 10,15, N: 6,22, Cl: 15,40. Т.пл.: 229,5-231,0°C.

Приклад 6

(S)-3-Аміно-5,5-диметилоктанова кислота.

3-(4,4-Диметилгептанойл)-(R)-4-метил-(S)-5-фенілоксазолідин-2-он: Розчин 4,4-диметилгептанової кислоти (1,58г, 10ммоль) та третиламіну (4,6мл) в 50мл ТГФ охолоджували до 0°C і обробляли 2,2-диметилпропіонілхлоридом (1,36мл). Через годину додавали 4R-метил-5S-фенілоксазолідин-2-он (1,95г, 11ммоль) і хлорид літію (0,47г, 11ммоль) і суміш перемішували протягом 18 годин. Осад відфільтровували і ретельно промивали додатковою кількістю ТГФ. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням маслянистої твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняли в 200мл Et_2O , промивали послідовно насиченим розчином NaHCO_3 , 0,5N HCl та насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (3,0г, 95%). ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3): 0,73-0,84 (м, 12H), 1,10-1,22 (м, 4H), 1,46-1,54 (м, 2H), 2,75-2,87 (м, 2H), 4,70 (м, 1H, J=7Гц), 5,59 (д, 1H, J=7Гц), 7,22-7,37 (м, 5H).

5,5-Диметил-(S)-3-((R)-4-метил-2-оксо-(S)-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти трет-бутиловий естер: Згідно з Прикладом 1 із суміші 5,07г (16ммоль) 3-(4,4-диметилгептанойл)-4-метил-5-фенілоксазолідин-2-ону, 18мл (1N, 18ммоль) NaHMDS розчину та 4,72мл (32ммоль) трет-бутилового естеру бром оцтової кислоти отримували 3,40г (49,3%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. Т.пл.: 83-85°C.

(S)-2-(2,2-Диметилпентил)бурштинової кислоти 4-трет-бутиловий естер: Згідно з Прикладом 1 із суміші 3,4г (7,9ммоль) трет-бутилового естеру 5,5-диметил-3-(4-метил-2-оксо-5-фенілоксазолідин-3-карбоніл)октанової кислоти, 16мл (12,8ммоль) 0,8N UOH та 4,5мл 30% H_2O_2 отримували 2,42г (>100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3): 0,77-0,82 (м, 9H), 1,14-1,29 (м, 5H), 1,42 (с, 9H), 1,77 (дд, 1H, J=8Гц, 16Гц), 2,36 (дд, 1H, J=6Гц, 16Гц), 2,59 (дд, 1H, J=8Гц, 16Гц), 2,75-2,85 (м, 1H).

(S)-3-Бензилоксикарбоніламіно-5,5-диметилоктанової кислоти трет-бутиловий естер: Згідно з Прикладом 1 із суміші 2,14г (7,9ммоль) 4-трет-бутилового естеру 2-(2,2-диметилпентил)бурштинової кислоти, 1,7мл DPPA, 1,1мл Et_3N та 2,44мл BnOH отримували 1,63г (54,8% в дві стадії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. ^1H ЯМР (400МГц; CDCl_3): 0,78-0,89 (м, 9H), 1,10-1,30 (м, 5H), 1,36 (с, 9H), 2,39 (т, 2H, J=5Гц), 4,95-4,05 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 5,09 (д, 1H, J=9,6Гц), 7,22-7,30 (м, 5H).

(S)-3-Аміно-5,5-диметилоктанової кислоти трет-бутиловий естер: Згідно з Прикладом 1 із суміші 1,63г трет-бутилового естеру 3-бензилоксикарбоніламіно-5,5-диметилоктанової кислоти та 0,2г 20% Pd/C отримували вказану в заголовку сполуку. MS, m/z , 244,2 ($M+1$)⁺.

(S)-3-Аміно-5,5-диметилоктанової кислоти гідрохлорид: Згідно з Прикладом 1 трет-бутиловий естер 3-аміно-5,5-диметилоктанової кислоти обробляли 3N HCl з одержанням 286мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. MS (XIAT), m/z : 188,1 ($M+1$)⁺. 186,1 ($M-1$)⁺. Аналіз. Роз-

раховано для $C_{10}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,12H_2O$: C: 53,17, H: 9,92, N: 6,20, Cl: 15,69; Отримано: C: 53,19, H: 10,00, N: 6,08, Cl: 15,25. $\alpha = +20^\circ$ (MeOH). Т.пл.: 194,2-195,2°C.

Приклад 7

2-Амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонова кислота.

2-Ціано-3-(1-метилциклопропіл)акрилової кислоти етиловий естер. До 1-метилциклопропанметанолу (Aldrich, 1,13мл, 11,6ммоль) в 50мл CH_2Cl_2 додавали нейтральний алюміній (2,5г) і потім РОС (2,5г, 11,6ммоль), і суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш фільтрували через 1см прокладку із силікагелю у вакуумі і промивали Et_2O . Фільтрат концентрували до загального об'єму 5мл. До залишку додавали ТГФ (10мл), етилціаноацетат (1,2мл, 11,3ммоль), піперидин (5 крапель) і наприкінці оцтову кислоту (5 крапель). Все перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, потім розподіляли між Et_2O та насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Фази розділяли, і органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$) та концентрували. Флеш-хроматографією залишку (10<15% $EtOAc$ /гексан) отримували 0,53г (25%) естеру у вигляді безбарвного масла, яке кристалізувалося при стоянні. Аналіз. Розраховано для $C_{10}H_{13}NO_2$: C: 67,02; H: 7,31; N: 7,82. Отримано: C: 66,86; H: 7,47; N: 7,70.

2-Амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонової кислоти етиловий естер. До етилового естеру 2-ціано-3-(1-метилциклопропіл)акрилової кислоти (0,45г, 2,51ммоль) в 16мл $EtOH$: ТГФ (1:1) додавали $ReNi$ (0,4г), і суміш гідрували в шейкері Парра при тиску 48 psi протягом 15,5 годин. Потім додавали каталізатор Перлмана (0,5г) і гідрування продовжували протягом ще 15 годин. Суміш фільтрували і концентрували. Флеш-хроматографією залишку 2→3→4→5→6→8% $MeOH/CH_2Cl_2$ отримували 0,25г (54%) аміноестеру у вигляді безбарвного масла. HPMC: m/z 186,1 (M+1).

2-Амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонова кислота. До розчину етилового естеру 2-амінометил-3-(1-метилциклопропіл)пропіонової кислоти (0,25г, 1,35ммоль) в 10мл метанолу при 0°C додавали 10% водний розчин $NaOH$ (10мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, потім концентрували, щоб видалити метанол. Залишок охолоджували до 0°C і підкисляли до pH 2 концентрованою HCl . Після нагрівання до температури навколишнього середовища суміш завантажували на DOWEX-SOWX8-100 іонообмінну смолу та елюювали H_2O до нейтральної реакції, яку визначали за допомогою лакмусового папірця. Елювання продовжували 5% водним розчином NH_4OH (100мл) і лужні фракції концентрували з одержанням 0,15г (71%) амінокислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. HPMC: m/z 158,0 (M+1).

Приклад 8

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанова кислота.

(5S)-5-Метилокта-2,6-дієнової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину етилового естеру (S)-

3-метилгекс-4-єнової кислоти (1,0г, 6,4ммоль) в 30мл толуолу при -78°C додавали DIBAL (1,0М в ТГФ, 6,4мл) краплями протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при -78°C протягом 45 хвилин, за цей час додавали 5 крапель метанолу, в результаті чого спостерігалось інтенсивне виділення H_2 . Додавали метанол, поки виділення газу не припинялось (приблизно 5мл). В цей же час охолоджувальну баню прибирали і додавали приблизно 5мл насиченого водного розчину тартрату Na^+K^+ . Коли суміш нагрівалася до кімнатної температури, додавали додаткову кількість насиченого водного розчину тартрату Na^+K^+ та Et_2O і перемішування продовжували, поки фази не ставали майже прозорими (приблизно 1год.). Фази відокремлювали, і органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$) і концентрували до загального об'єму приблизно 10мл внаслідок леткості. Сиру суміш об'єднували з додатковою порцією альдегіду, отриманого з 10ммоль естеру за методикою, описаною вище, і всю суміш використовували без очищення. До суспензії гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) в 25мл ТГФ додавали краплями трет-бутил-Р,Р-диметилфосфоноацетат (3,0мл, 15ммоль) протягом 1 години, так, щоб виділення H_2 було під контролем. Після того, як додавання закінчували, швидко краплями додавали сирий альдегід в толуолі (приблизно 20мл загального об'єму) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Суміш розподіляли між Et_2O та насиченим водним розчином NH_4Cl , фази розділяли, органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Флеш-хроматографією залишку (0→3→5% $EtOAc$ /гексан) отримували 1,0г (29%, дві стадії) ненасичений естер у вигляді масла блідо-жовтого кольору: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,75 (м, 1H), 5,66 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 2,03-2,29 (м, 3H), 1,58 (д, J=6,1Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,91 (д, J=6,6Гц, 3H).

* (S)-3-метилгекс-4-єнової кислоти етиловий естер одержували з (S)-транс-3-пентен-2-ол [Liang, J.; Hoard, D. W.; Van Khau, V.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. J. Org. Chem., 1999, 64, 1459] з використанням перегрупування Джонсона-Клайсена з триетилортоацетатом згідно з літературним протоколом [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737].

(3R,5S)-3-[Бензил-(1-фенілетил)аміно]-5-метилокт-6-єнової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину (S)-(-)-N-бензил- α -метилбензиламіну (0,60мл, 2,85ммоль) в 9,0мл ТГФ при -78°C швидко краплями додавали н-бутиллітій (1,6М в гексані, 1,6мл), в результаті колір ставав темно-рожевим. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, за це час додавали повільно краплями трет-бутиловий естер (5S)-5-метилокта-2,6-дієнової кислоти (0,5г, 2,38ммоль) в 1,0мл ТГФ, в результаті чого реакційна суміш набувала блідо-жовтато-коричневого кольору, який темнів через 3 години. Суміш перемішували протягом 3 годин при -78°C, потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі, потім розподіляли між $EtOAc$ та насиченим водним роз-

чином NH_4Cl . Фази концентрували, і органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографією залишку (3→5% EtOAc /гексан) отримували 0,52г (52%) аміноестеру у вигляді масла жовтого кольору. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,34 (м, 2H), 7,20 (м, 8H), 5,27 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,72 (д, $J=15,9\text{Гц}$, 1H), 3,41 (д, $J=14,9\text{Гц}$, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,98 (дд, $J=3,7$, 14,2Гц, 1H), 1,81 (дд, $J=9,3$, 14,4Гц, 1H), 1,54 (д, $J=4,9\text{Гц}$, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,24 (д, $J=7,1\text{Гц}$, 3H), 0,99 (м, 2H), 0,74 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H).

(3S,5R)-3-Аміно-5-метилоктанова кислота. До розчину трет-бутилового естеру (3R,5S)-3-[бензил-(1-фенілетил)аміно]-5-метилокт-6-енової кислоти (0,92г, 2,18ммоль) в 50мл MeOH додавали 20% Pd/C (0,20г), і суміш гідрували в шейкері Парра при тиску 48 psi протягом 23 годин. Суміш фільтрували і концентрували. До сирого аміноестеру в 10мл CH_2Cl_2 додавали 1,0мл трифтороцтової кислоти, і розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Суміш концентрували, залишок розчиняли в мінімальній кількості H_2O і завантажували DOWEX-50WX8-100 іонообмінну смолу. Колонку елюювали H_2O до нейтрального pH, визначеного за допомогою лакмусового папірця, і потім продовжували елюювання 5% водним розчином NH_4OH (100мл). Лужні фракції концентрували з одержанням 0,25г (66%, дві стадії) амінокислоти у вигляді твердої речовини кремового кольору. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 3,41 (м, 1H), 2,36 (дд, $J=5,1$, 16,6Гц, 1H), 2,25 (дд, $J=8,1$, 16,6Гц, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 1,12 (м, 2H), 1,00 (м, 1H), 0,73 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 3H), 0,68 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 3H). HPLC : m/z 172,1 (M-1).

Приклад 9

2-Амінометил-8-метил-нонанової кислоти.

Методика аналогічна тій, в якій використовували 2-амінометил-4,4,8-триметилнонанову кислоту для одержання 2-амінометил-8-метилнонанової кислоти з 6-метил-1-гептанолу m/z 202,1 (M+).

2-Амінометил-4,8-диметилнонанова кислота.

(R)-2,6-диметилгептап-1-ол: Магнієві ошурки (2,04г, 84ммоль) та кристали йоду суспендували в 5мл ТГФ для додавання 1-бром-3-метилбутану (0,3мл, чистий). Суміш нагрівали, щоб почалось утворення реактиву Гріньярда. Залишок 1-бром-3-метилбутану (8,63мл, 72ммоль) розбавляли в ТГФ (60мл) і додавали краплями. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і охолоджували до -5°C . Додавали краплями розчин хлориду міді (1,21г, 9ммоль) та LiCl (0,76г, 18ммоль) в ТГФ (50мл), підтримуючи температуру нижче 0°C . Одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали краплями (R)-3-бром-2-метилпропанол в ТГФ (20мл), підтримуючи температуру нижче 0°C . Суміш залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили гідроксидом амонію та водою. Суміш розбавляли EtOAc і екстрагували 3×20мл EtOAc . Органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Залишок у вигляді масла очищали хроматографією на силікагелі (90/10 гексан/ EtOAc) з одержанням 2,67г (R)-2,6-диметилгептап-1-олу.

(R)-1-Йодо-2,6-диметилгептан: До суміші трифенілфосфіну (6,55г, 19,67ммоль) в CH_2Cl_2 при 0°C додавали йод (4,99г, 19,67ммоль) та імідазол (1,33г, 19,67ммоль). Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 1 години і охолоджували до 0°C перед додаванням краплями (R)-2,6-диметилгептап-1-олу в CH_2Cl_2 (5мл). Суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 1 години, після цього її фільтрували прокладку із целіту і тверді речовини промивали CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрували і сирій продукт очищали хроматографією на силікагелі з одержанням (R)-1-йод-2,6-диметилгептану (2,44г).

(4R)-4,8-Диметилнонанової кислоти трет-бутиловий естер: До діізопропіламіну (0,827мл, 5,9ммоль) в ТГФ (8мл) при -78°C додавали H-BuLi (2,65мл 2,6М розчину в пентані). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78°C , після чого додавали трет-бутилацетат (0,8мл, 5,9ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім додавали (R)-1-йод-2,6-диметилгептан (0,3г, 1,18ммоль) та HMPA (1,5мл) в ТГФ (1мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C і залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища протягом ночі, потім гріли при 35°C , щоб довести реакцію до завершення. Реакцію зупиняли додаванням хлориду амонію (насичений водний розчин), і суміш екстрагували EtOAc (2 трет-×10мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі (98/2 гексан/ EtOAc) отримували 0,25г трет-бутиловий естер (4R)-4,8-диметилнонанової кислоти.

(4R)-4,8-Диметилнонанова кислота: (4R)-4,8-диметилнонанової кислоти трет-бутиловий естер в 25мл CH_2Cl_2 при 0°C обробляли ТФА (6мл). Суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли на роторному випарнику, і суміш очищали хроматографією на силікагелі (95/5 гексан/ EtOAc) з одержанням 0,962г (4R)-4,8-диметилнонанової кислоти. m/z 185(M-).

3-(4R,8-Диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(R)-фенілоксазолідин-2-он: Методика одержання подібна до методики, в якій використовували (4R,5S)-4-метил-3-(R)-4-метилгептаноїл)-5-оксазолідин-2-он для одержання 3-(4R,8-диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(R)-фенілоксазолідин-2-ону (1,35г) m/z 346,5 (M+).

[4R,8-Диметил-2R-(4R-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)ноніл]-карбаминової кислоти бензиловий естер: До розчину 3-(4(R),8-диметилнонаноїл)-4(S)-метил-5(S)-фенілоксазолідин-2-ону (1,05г, 3,04ммоль) в CH_2Cl_2 (12мл) та TiCl_4 (3,04мл 1М розчину в CH_2Cl_2) додавали діізопропілетиламін (0,55мл, 3,19ммоль) при -20°C . Отриманий розчин темно-червоного кольору перемішували при -20°C протягом 30 хвилин перед додаванням розчину N-метоксиметилбензилкарбамату (0,652г, 3,34ммоль) в CH_2Cl_2 (3,5мл) та TiCl_4 (3,34мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин. Реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Суміш екстрагували CH_2Cl_2

(3×15мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали 1N HCl та нейтралізували NaOH, з наступним промиванням насиченим розчином солі. Органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували та очищали очищали хроматографією на силікагелі (95/5 гексан/EtOAc) з одержанням 0,555г бензилового естеру [4R,8-диметил-2R-(4R-метил-2-оксо-5R-фенілоксазолідин-3-карбоніл)ноніл]карбамінової кислоти.

2(R)-(Бензилоксикарбоніламінометил)-4(R),8-диметилнонанова кислота:

Використовували методику, подібну до методики одержання трет-бутилового естеру (S)-2-((R)-2-метилпентил)бурштинової кислоти, для одержання 0,198г 2(R)-(бензилоксикарбоніламінометил)-4(R),8-диметилнонанової кислоти.

2-Амінометил-4,8-диметилнонанова кислота: 2(R)-(Бензилоксикарбоніламіно-метил)-4(R),8-диметилнонанову кислоту (0,148г, 0,566ммоль) обробляли воднем в присутності 20% Pd/C з одержанням 0,082г 2-амінометил-4,8-диметилнонанової кислоти після фільтрації та очищення хроматографією на силікагелі (85/15 CH₂Cl₂/MeOH). m/z 216,3 (M+).

Приклад 10

2-Амінометил-4, 4,8-триметилнонанова кислота.

2,2,6-Триметилгептанової кислоти метиловий естер: До діізопропіламіну (1,54мл, 11,03ммоль) в ТГФ (22мл) при -78°C додавали n-BuLi (6,89мл 1,6М розчину гексані). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при -78°C, після чого додавали метилізобутират (0,97мл, 8,48ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім додавали 1-йодо-4-метилпентан (1,8г, 8,48ммоль) і DMPU (0,55мл, 4,24ммоль) в ТГФ (6мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C і залишали повільно нагріватися до температури навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакцію зупиняли додаванням хлориду амонію (насичений водний розчин), і суміш екстрагували EtOAc (2×10мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Хроматографією на силікагелі (99/1 гексан/EtOAc) отримували 1,57г метилового естеру 2,2,6-триметилгептанової кислоти.

2,2,6-Триметилгептап-1-ол: 2,2,6-Триметилгептанової кислоти метиловий естер (1,97г, 10,6ммоль) вносили в толуол (65мл) і охолоджували до -78°C. Додавали краплями DiBALH (12,7мл 1N розчину в толуолі). Через 45 хвилин додавали 1,5мл DiBALH. Через 2 години реакцію зупиняли додаванням 15мл MeOH при -78°C. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і потім охолоджували знову до -78°C для додавання 10мл 1N HCl. Суміш екстрагували EtOAc (3×15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Маслоподібний залишок очищали хроматографією на силікагелі (95/5 гексан/EtOAc) з одержанням 2,2,6-триметилгептап-1-олу (0,88г). m/z 159 (M+).

2,2,6-Триметилгептанал: Хлорохромат піридину (ХХП, 4,17г, 19,4ммоль) змішували з нейтральним алюмінієм (14,6г) в CH₂Cl₂ і перемішували

при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин. Спирт розбавляли в CH₂Cl₂ і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Розчин фільтрували через прокладку з кремнію і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Фільтрат випарювали з одержанням 1,05г m/z 157 (M+) 2,2,6-триметилгептаналу, який використовували без подальшого очищення.

2-Ціано-4,4,8-триметилнон-2-енової кислоти бензиловий естер: До суміші 2,2,6-триметилгептаналу (1,05г, 6,73ммоль), піперидину (0,19мл, 2,01ммоль) та бензилціаноацетату (1,29г, 7,4ммоль) в толуолі (50мл) додавали льодяну оцтову кислоту (0,72г, 12,1ммоль). Колбу обладнували насадкою Діна-Старка і суміш нагрівали при кипінні протягом 18 годин. Суміш охолоджували, обробляли розбавленою HCl і шари розділяли. Органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонату натрію з наступним промиванням насиченим розчином солі і сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Маслоподібний залишок очищали хроматографією на силікагелі (98/2 гексан/EtOAc) з одержанням 1,3г бензилового естеру 2-ціано-4,4,8-триметилнон-2-енової кислоти m/z 314 (M+).

2-Амінометил-4,4,8-триметилнонанова кислота: 2-Ціано-4,4,8-триметилнон-2-енової кислоти бензил естер (1,3г, 4,14ммоль) в ТГФ (50мл) обробляли воднем в присутності 20% Pd/C з одержанням суміші ціанокислоти та ціанометилового естеру. Суміш очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 278мг 80105×41-1-2. Кислоту потім обробляли воднем в присутності нікеля Ренея в MeOH/NH₄OH з одержанням 0,16г 2-амінометил-4,4, 8-триметилнонанової кислоти, m/z 230,3 (M+).

Приклад 11

2-Амінометил-4-етилгексанова кислота.

Використовували методику, подібну до тієї, якою одержували 2-амінометил-4,4,8-триметилнонанову кислоту, для одержання 2-амінометил-4-етилгексанової кислоти з 2-етилгексаналу. m/z 202,1 (M+).

Приклад 12

2-Амінометил-4-етил-8-метилнонанова кислота.

Використовували методику, подібну до тієї, якою одержували 2-амінометил-4,4,8-триметилнонанову кислоту, для одержання 2-амінометил-8-метилнонанової кислоти з 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенілциклопропілкарбоксилату. m/z 230,2 (M+).

Приклад 13

3-Аміно-2-[1-(4-метилпентил)циклопропілметил]пропіонова кислота.

Використовували методику, подібну до тієї, якою одержували 2-амінометил-4,4,8-триметилнонанову кислоту, для одержання 2-амінометил-8-метилнонанової кислоти з 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенілциклопропілкарбоксилату. m/z 228,2 (M+).

Приклад 14

2-Амінометил-4-етилгексанова кислота.

Використовували методику, подібну до тієї, якою одержували 2-амінометил-4,8-диметилнонанову кислоту, для одержання 2-амінометил-4-етилгексанової кислоти з 4-етилгексанової кислоти, m/z 174,1.

Приклад 15

3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанова кислота.

2-Метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти (1,3-диметилпентиліден)амід: Розчин (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфонамід (500мг, 4,1ммоль), 4-метил-2-гексанону (470мг, 4,1ммоль) та етоксиду титану (IV) (1,7мл, 8.3ммоль) нагрівали при кипінні протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали в 20мл насиченого розчину солі при інтенсивному перемішуванні. Одержаний розчин фільтрували через целіт і органічний шар відокремлювали. Водні шари екстрагували етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Одержане масло очищали хроматографією на силікагелі (25% EtOAc в гексані) з одержанням 575мг (1,3-диметилпентиліден)аміду 2-метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти у вигляді масла жовтого кольору.

3,5-Диметил-3-(2-метилпропан-2(S)сульфініламіно)гептанової кислоти метиловий естер: При -78°C до розчину біс(триметилсиліл)аміду літію (5,1мл 1М розчину в ТГФ) в ТГФ (6мл) додавали краплями метилацетат (0,41мл, 5,1ммоль). Після перемішування протягом 20 хвилин додавали краплями розчин триізопропоксиду хлоротитану (2,5мл, 10ммоль) в ТГФ (3мл). Через 1 годину додавали краплями (1,3-диметилпентиліден)амід 2-метилпропан-2(S)-сульфінової кислоти (560мг, 2,6ммоль) в ТГФ (3мл) при -78°C . Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 5 годин і потім реакцію зупиняли додаванням 10мл розчину хлориду амонію і нагрівали до кімнатної температури. Суміш розбавляли 10мл воді і фільтрували. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували. Одержане масло очищали хроматографією на силікагелі (30% EtOAc в гексані) з одержанням 360мг метилового естеру 3,5-диметил-3-(2-метилпропан-2(S)-сульфініламіно)гептанової кислоти.

3(S)-Аміно-3,5-диметилгептанова кислота: 3,5-Диметил-3-(2-метилпропан-2(S)-сульфініламіно)гептанової кислоти метиловий естер (360мг, 1,2ммоль) розчиняли в 6N HCl (2мл) та діоксані (2мл) і нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували EtOAc (15мл). Органічні екстракти очищали іонообмінною хроматографією з одержанням 3(S)-аміно-3,5-диметилгептанової кислоти (270мг) і потім повторно очищали хроматографією на силікагелі (70:25:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) з одержанням 203мг 3(S)-аміно-3,5-диметилгептанової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$).

Приклад 16

3(S)-Аміно-3,5-диметилнонанова кислота.

Використовували методику, подібну до тієї, якою одержували 3(S)-аміно-3,5-

диметилгептанову кислоту, для одержання 3(S)-аміно-3,5-диметилнонанової кислоти, m/z 202,1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}$).

Приклади фармацевтичних композицій

В наступних прикладах термін "активна сполука" або "активний інгредієнт" стосується придатної комбінації або індивідуального елементу альфа-2-дельта ліганда і PDEV інгібітора та/або фармацевтично прийнятної солі або сольвату згідно з представленим винаходом.

i) Композиції таблеток

Наступні композиції A і B можуть бути одержані вологою грануляцією інгредієнтів (a)-(c) та (a)-(d) з розчином повідону, з наступним додаванням стеарату магнію та пресуванням.

Композиція A

	мг/ таб- летка	мг/ таб- летка
(a) Активний інгредієнт	250	250
(b) Лактоза В.Р.	210	26
(c) Натрієкрохмальгліколят	20	12
(d) Повідон В. Р.	15	9
(e) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція B

	мг/ таб- летка	мг/ таб- летка
(a) Активний інгредієнт	250	250
(b) Лактоза	150	150
(c) Авісел PH 101	60	26
(d) Натрієкрохмальгліколят	20	12
(e) Повідон В.Р.	15	9
(f) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція C

	мг/ таб- летка
Активний інгредієнт	100
Лактоза	200
Крохмаль	50
Повідон	5
Стеарат магнію	4
	359

Наступні композиції D та E можуть бути одержані безпосереднім пресуванням змішаних інгредієнтів. Лактоза, використовувана в рецептурі E, є лактозою типу безпосередньої компресії.

Композиція D

	мг/таблетка
Активний інгредієнт	250
Стеарат магнію	4
Попередньо желатиновий крохмаль NF15	146
Композиція D	

	мг/таблетка
Активний інгредієнт	250
Стеарат магнію	5
Лактоза	145
Авісал	100
	500

Композиція F (Контрольованого вивільнення)

	мг/таблетка
(a) Активний інгредієнт	500
(b) Гідроксипропілцелюлоза (Methocel K4M Premium)	112
(c) Лактоза В.Р.	53

(d) Полівідон В.Р.С.	28
(e) Стеарат магнію	7
	700

Композиції отримували вологою грануляцією інгредієнтів (а)-(с) з розчином повідону, з наступним додаванням стеарату магнію та пресуванням.

Композиція G (Таблетка з кишково-розчинним покриттям)

Таблетки з кишково-розчинним покриттям з композиції С можуть бути одержані шляхом покриття таблеток у кількості 25мг/табл. кишково-розчинним покриттям, таким як ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат або аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, такі полімери повинні також включати 10% (від вагової кількості використовуваного полімеру) пластифікатору для попередження руйнування оболонки в процесі застосування або зберігання. Придатні пластифікатори включають діетилфталат, трибутилцитрат та триацетин.

Композиція H (Таблетка контрольованого вивільнення з кишково-розчинним покриттям)

Таблетки з кишково-розчинним покриттям з композиції F можуть бути одержані шляхом покриття таблеток у кількості 50мг/табл. кишково-розчинним покриттям, таким як ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат або аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, такі полімери повинні також включати 10% (від вагової кількості використовуваного полімеру) пластифікатору для попередження руйнування оболонки в процесі застосування або зберігання. Придатні пластифікатори включають діетилфталат, трибутилцитрат та триацетин.

(ii) Композиції капсул

Композиція A

Капсули можуть бути одержані змішуванням інгредієнтів композиції D, наведеної вище, та наповненням твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин, одержаною сумішшю. Композиція B (наведена нижче) може бути отримана аналогічним чином.

Композиція B

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Лактоза В.Р.	143
(c) Натрійкрохмальгліколят	25
(d) Сearат магнію	2
	420

Композиція C

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Макрогол 4000 ВР	350
	600

Капсули можуть бути одержані розплавленням Макроголу 4000 ВР, диспергуванням активного інгредієнту у розплав з наступним наповненням твердих желатинових капсул, що складаються з двох частин, цією дисперсією.

Композиція D

	мг/капсула
Активний інгредієнт	250

Лецитин	100
Арахісове масло	100
	450

Капсули можуть бути одержані диспергуванням активного інгредієнту в лецитині та арахісовому маслі з наступним наповненням м'яких, еластичних желатинових капсул дисперсією.

Композиція E (Капсула контрольованого вивільнення)

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Мікрокристалічна целюлоза	125
(c) Лактоза В.Р.	125
(d) Етилцелюлоза	13
	513

Рецептура капсул контрольованого вивільнення може бути одержана екструдуванням змішаних інгредієнтів (а)-(с) з використанням екструдера, з наступною сферонізацією та сушкою екструдату. Сухі гранули покривали оболонкою контрольованого вивільнення (d) і наповнювали ними тверді желатинові капсули, що складаються з двох частин.

Композиція F (Кишкові капсули)

	мг/капсула
(a) Активний інгредієнт	250
(b) Мікрокристалічна целюлоза	125
(c) Лактоза ВР	125
(d) Ацетатфталат целюлози	50
(e) Діетилфталат	5
	555

Композиція кишкових капсул може бути одержана змішаних інгредієнтів (а)-(с) з використанням екструдера, з наступною сферонізацією та сушкою екструдату. Сухі гранули покривали кишковою оболонкою (d), що містить пластифікатор (e), та наповнювали ними тверді желатинові капсули, що складаються з двох частин.

Композиція G (Капсула контрольованого вивільнення з кишковим покриттям)

Капсули з кишковим покриттям на основі композиції E можуть бути одержані шляхом покриття гранул контрольованого вивільнення 50мг/капсула кишковим полімером, таким як ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, фталат гідроксипропілметилцелюлози або аніонні полімери метакрилової кислоти та метилового естеру метакрилової кислоти (Eudragit L). За винятком Eudragit L, такі полімери повинні також включати 10% (від вагової кількості використовуваного полімеру) пластифікатору для попередження руйнування оболонки в процесі застосування або зберігання. Придатні пластифікатори включають діетилфталат, трибутилцитрат та триацетин.

(iii) Композиція для внутрішньовенних ін'єкцій
Активний інгредієнт 0,200г
Стерильний апірогенний фосфатний буфер (рН 9.0) до 10мл

Активний інгредієнт розчиняють в найбільшій кількості фосфатного буферу при температурі 35-40°C, потім доводять до необхідного об'єму і фільтрують через стерильний мікропористий фільтр в стерильні 10мл скляні ампули (Тип 1), які в стерильних умовах запаюють та упаковують у відповідні пакувальні засоби.

(iv) Композиція для внутрішньом'язових ін'єкцій

Активний інгредієнт	0,20г
Бензиловий спирт	0,10г
Глікофурол 75	1,45г
Вода для ін'єкцій q. s. до	3,00мл

Активний інгредієнт розчиняють в глікофуролі. Потім додають бензиловий спирт і розчиняють; потім додають воду до 3мл. Суміш потім фільтрують через стерильний мікропористий фільтр і запакують в стерильні 3мл скляні ампули (Тип 1).

(v) Композиція сиропу

Активний інгредієнт	0,25г
Розчин сорбіту	1,50г
Гліцерин	1,00г
Бензоат натрію	0,005г
Смакова добавка	0,0125мл

Очищена вода q. s. до 5,0мл
Бензоат натрію розчиняють в частині очищеної води і додають розчин сорбіту. Додають активний інгредієнт і розчиняють. Одержаний розчин змішують з гліцерином і потім доводять до необхідного об'єму чистою водою.

(vi) Композиція супозиторіїв

	мг/супозиторій
Активний інгредієнт	250
Твердий жир, BP (Witepsol H15-Dynamit NoBel)	1770
	2020

Одну п'яту частину Witepsol H15 розплавляють в посудині з паровим кожухом при температурі максимум 45°C. Активний інгредієнт просіюють

через 2001м сито і додають до розплавленої основи при перемішуванні, використовуючи Silverson, обладнаний різальною головкою, поки не досягнеться однорідна дисперсія. Підтримуючи суміш при 45°C, додають залишок Witepsol H15 до суспензії, яку перемішують, щоб забезпечити гомогенну суміш. Однорідну суспензію потім пропускають через 2501м сито з нержавіючої сталі і при постійному перемішуванні залишають охолоджуватися до 40°C. При температурі 38-40°C аликвотами суміші вагою 2,02г наповнюють придані пластичні формочки і супозиторії залишають охолоджуватися до кімнатної температури.

(vii) Композиція песаріїв

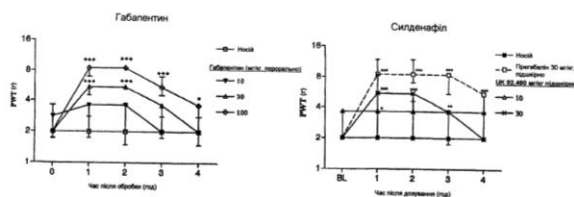
	мг/песарій
Активний інгредієнт (631м)	250
Безводна декстроза	380
Картопляний крохмаль	363
Стеарат магнію	7
	1000

Наведені вище інгредієнти змішують безпосередньо і песарії готують пресуванням одержаної суміші.

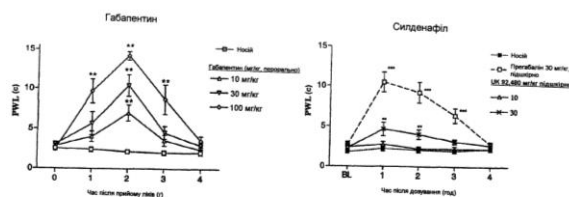
(viii) Трансдермальна композиція

Активний інгредієнт	200мг
Спирт USP	0,1мл
Гідроксиетилцелюлоза	

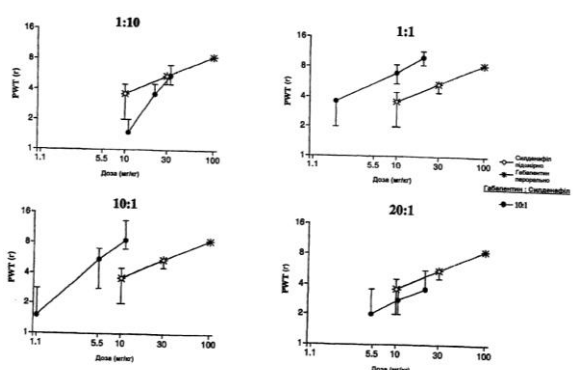
Активний інгредієнт та спирт USP желатинізують з гідроксиетилцелюлозою і упаковують в трансдермальні засоби з площею поверхні 10см².



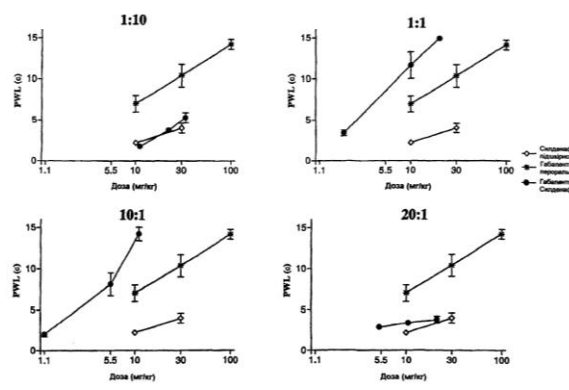
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4